FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 1963 No 21

THESE

PRESENTEE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PAR

SAETTEL Jean-Georges

Né à STRASBOURG (Bas-Rhin)

le 4 mai 1933

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MALADIE DE GROENBLAD-STRANDBERG-TOURAINE

Président : Mr J. WARTER, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 1963 *No 21*

THESE

PRESENTEE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PAR

SAETTEL Jean-Georges

Né à STRASBOURG (Bas-Rhin)

le 4 mai 1933

BIBLIOTHÈQUE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MALADIE DE GROENBLAD-STRANDBERG-TOURAINE

Président : Mr J. WARTER, Professeur

R.UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

	MM.
Doyen	FONTAINE
Doyen honoraire	CALLOT
Assesseur	CALLOT

- PROFESSEURS TITULAIRES -

Anatomie	MEYER
Anatomie Pathologique	N...
Biologie Médicale	KLEIN
Chimie Biologique	WANDEL
Embryologie	CLAVERT
Histologie	ARON M.
Histologie	ARON Cl.
Hématologie	WAITZ
Hygiène et Bactériologie	TULASNE
Médecine Légale et Médecine Sociale	CHAUMONT
Parasitologie et Médecine Tropicale	CALLOT
Pharmacologie et Médecine Expérimentale	SCHMID
Physiologie	KAYSER
Physiologie Appliquée	METZ
Physique Biologique	CHEVALLIER
Clinique Chirurgicale A	FONTAINE
Clinique Chirurgicale B	WEISS
Clinique Médicale A	WARTER
Clinique Médicale B	STAHL
Clinique Dermatologique	WORINGER
Clinique de Pédiatrie et Puériculture	SACREZ
Clinique Neurologique	THIEBAUT
Pathologie Nerveuse et Electroencéphalographie	ROHMER
Clinique Gynécologique et d'Accouchement	BURGER
Clinique Ophtalmologique	NORDMANN
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	GREINER
Chaire de Clinique de Pneumo-Phtisiologie	OUDET
Clinique Psychiatrique	KAMMERER
Pathologie Chirurgicale	JUNG
Chaire de Thérapeutique	METZGER
Chaire d'Electro-Radiologie	GROS
Pathologie Expérimentale	STEPHAN
Stomatologie	VEDRINE
Hydrologie	N...

- PROFESSEURS SANS CHAIRE -

Physiologie	MARX
Anatomie	WINCKLER
Anatomie Pathologique	LE GAL
Hygiène et Bactériologie	MINCK
Histologie	MARESCAUX
Hématologie	MAYER G.
Biologie Médicale	KARLI
Anatomie Pathologique	BATZENSCHLAGER
Anatomie Normale	KORITKE
Chimie Biologique	WEILL J.D.

- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES -

MM. APROSIO
CHAMBON
CHAMBRON
ISCH
KIRN
LAVILLAUREIX
SCHAFF
SCHNEEGANS
WARTER P.

- A G R E G E S -

MM. BOCKEL
BOLLACK
BRONNER
BURGHARD
CHAMPY
DORNER
FINCKER
FRANK
GANDAR
GRENIER
HOLLENDER
ISRAEL
JAHN
JUIF
KIENY
KLOTZ
LEVY J.M.
MANTZ
MARCOUX
MEHL
MULLER J.N.
MULLER P.
SCHWARTZ
WEILL J.P.
WITZ
SIBILLY

- AGREGES LIBRES -

MM. BUCK, FORSTER, KUHLMANN D., KUNTZMANN, VOEGTLIN, BEYER.

- DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE -

M. VEDRINE

- CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE -

MM. MATHIS, MEHL J., MOISE, MUGLER A., SINGER, TISSIER, Mme MAYER S.

- PROFESSEURS HONORAIRES -

MM. BARRE
BENOIT
HANNS
REDSLOB
ROHMER
ROEDERER
VAUCHER
VINTEMBERGER

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552711_0021

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

A la mémoire de mes chers parents.

En faible témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance infinie.

A ma femme et à notre fils

A mes soeurs

A tous ceux qui me sont chers.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. W A R T E R

Professeur de Clinique Médicale

Officier de la Légion d'Honneur.

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse dont il nous a inspiré le sujet. Nous avons toujours reçu de lui l'accueil le plus bienveillant.
Qu'il veuille bien trouver ici, l'expression de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARESCAUX

Nous le remercions pour l'intérêt qu'il a toujours porté à nos études.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.M. MANTZ

Qui nous a guidé dans notre travail. Nous lui exprimons notre très vive gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE BRONNER

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR KESSLER.
Chirurgien-Chef de l'Hôpital Civil de HAGUENAU.
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Qu'il veuille bien agréer toute notre gratitude et tout notre attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR V. MASSAROTTI

Laboratoires GEIGY BÂLE

En témoignage de reconnaissance.

C O N T R I B U T I O N A L ' E T U D E

D E L A M A L A D I E D E

G R O E N B L A D - S T R A N D B E R G -

T O U R A I N E

I N T R O D U C T I O N

Nous nous proposons dans ce travail d'étuder à l'aide de quelques observations une affection qui fut individualisée comme entité clinique par GROENBLAD et STRANDBERG en 1929.

Ce syndrome se compose d'une lésion ophtalmologique, les stries angioïdes et d'une lésion dermatologique, les pseudoxanthomes élastiques.

C'est à la suite de la description princeps de TOURAINE en 1940 que cette affection fut considérée comme une véritable maladie de système dès lors appelée " Elastorrhexie Systématisée " ou " Maladie de GROENBLAD - STRANDBERG - TOURAINE".

Cliniquement cette affection se traduit par des signes cutanés, des signes oculaires et par des troubles vasculaires qui sont susceptibles de se compliquer d'hémorragies.

L'étiologie de ce syndrome n'est pas connue. Il semble cependant que l'on puisse, devant le nombre des cas familiaux décrits admettre que l'affection est héréditaire avec une prédominance pour le sexe féminin.

L'étude anatomo-pathologique et histologique montre qu'il s'agit d'une maladie généralisée affectant le tissu élastique de l'organisme. Les fibres élastiques sont épaissies, fragmentées, désintégrées constituant l'élastorrhexie. - Les lésions macroscopiques les plus frap-

pantes sont celles de la peau de la base du cou, des creux axillaires, inguinaux et poplités. Elles apparaissent classiquement en nappes parallèles aux plis de flexions et formés de petites surélévations de couleur jaune-ivoire ou chamois. C'est cet aspect particulier de la peau qui constitue les pseudoxanthomes de Darier.

Nous nous proposons de faire dans ce travail l'exposé de l'état actuel de nos connaissances sur cette maladie. Nous relaterons à ce propos deux observations, recueillies chez notre Maître, le Professeur J. WARTER à la Clinique Médicale A de Strasbourg, observations, illustrant plus particulièrement une des complications vasculaires de cette maladies : les Hémorragies digestives.

Enfin nous essaierons de préciser par des investigations anatomo-pathologiques, étio-pathogéniques et génétiques, quelle est la place du Syndrome de Groenblad-Strandberg parmi les maladies généralisées du tissu conjonctif.

H I S T O R I Q U E

En 1889 CHAUFFARD décrivit chez un homme des hématémèses abondantes et récidivantes dont il ne put établir l'étiologie. Quand apparurent chez ce même malade des lésions cutanées symétriques atteignant la base du cou, les creux axillaires, inguinaux et poplités et présentant une coloration beurre frais, ces lésions furent considérées suivant les conceptions de BALZER comme une Xanthomatose.

En 1896, reprenant cette même observation DARIER, après une étude biopsique de ces lésions, les considéra comme une entité distincte des Xanthomatoses et propose le terme de Pseudoxanthomes ou d'Elastorrhexies.

Quand en 1903 ce malade présenta une amblyopie HALLOPEAU, et LAFITTE décelèrent une chorio-rétinite de la région centrale atteignant la macula. Ils émirent alors l'hypothèse que la symptomatologie cutanée et ophtalmologique pourrait représenter deux aspects d'une même maladie.

Indépendamment de cette observation de CHAUFFARD, KNAPP et PLANGE puis DOYNE en 1889 avaient décrit des lésions particulières du fond d'oeil que STEPHENSON et KNAPP avaient alors dénommées stries angioïdes.

Ainsi, au début du siècle étaient connus deux aspects de la maladie, les signes cutanés appelés Pseudoxanthomes élastiques, les signes oculaires, les stries angioïdes, alors que les hématémèses ne semblent pas avoir été rattachées à ce syndrome.

En 1929 une ophtalmologiste Esther GROENBLAD et un dermatologiste James STRANDBERG constataient l'association fréquente de stries angioïdes de la rétine et des pseudo-xanthomes élastiques cutanés. Cette association établie prend alors le relief d'un syndrome bien défini : Le Syndrome de GROENBLAD - STRANDBERG.

C'est en 1940 par une publication fondamentale de TOURAINE que la maladie fut considérée comme dépassant le cadre des seules disciplines ophtalmologiques et dermatologiques TOURAINE lui intègre des lésions vasculaires diverses et à localisation multiples; considérant ainsi l'affection comme une véritable maladie de système : l'Elastorrhexie Généralisée.

Depuis un certain nombre d'observations et publications confirment ce point de vue. Des auteurs comme ROBERTSON et SCHROEDER publient sous le titre " Le Pseudoxanthome Elastique : Une Affection Générale". ISAAC et FIEVEZ ainsi que MERLIN proposent d'appeler la maladie " Le Syndrome de Touraine ".

Ainsi l'aspect généralisé systématisé évoqué par TOURAINE semble établi et la maladie apparaît dès lors bien définie sous le titre " d'Elastorrhexie Systématisée" ou "Syndrome de Groenblad - Strandberg - Touraine".

VOICI LE PLAN QUE NOUS NOUS PROPOSONS DE SUIVRE

1) Etude clinique de la maladie.

   a) Les Lésions Ophtalmologiques.

   b) Les Lésions Cutanées.

   c) Le Syndrome Vasculaire et ses Manifestations digestives : Exposé de 2 observations Commentaires.

2) Données Etiologiques.

3) Données Génétiques.

4) Place du Syndrome de Groenblad - Strandberg - Touraine dans le Groupe des Maladies dites " Du Collagène ".

   I) Etude Anatomo - Pathologique

      a) Le Tissu Elastique Normal.

      b) Le Tissu Elastique dans le Pseudo-Xanthome élastique.

      c) Classification Anatomo - Pathologique.

   II) Données Pathogéniques des Maladies dites " Du Collagène".
   Classification Pathogénique.

5) Conclusion

1) ETUDE CLINIQUE DU SYNDROME DE GROENBLAD - STRANDBERG TOURAINE

Le syndrome de GROENBLAD-STRANDBERG-TOURAINE est caractérisé par l'association de stries angioïdes du fond d'oeil, de pseudoxanthomes élastiques cutanés de signes vasculaires variables et assez fréquemment d'hémorragies digestives.

a) Les Lésions Ophtalmologiques :

Elles sont souvent à l'origine de la découverte de la maladie . Le malade consulte pour une baisse de l'acuité visuelle soit même pour une brusque amaurose. Dans d'autres cas il n'y a aucun trouble fonctionnel le malade étant adressé à l'ophtalmologiste pour examens complémentaires. Quelques fois c'est un incident fortuit. G. DELBOSC cite ainsi un cas de Syndrome de Groenblad - Strandberg chez un jeune militaire adressé pour troubles visuels à la suite d'un traumatisme oculaire.

L'examen ophtalmologique du fond d'oeil révèlera les lésions rétiniennes pathognomoniques de la maladie : Les Stries Angioïdes.

Cette image rétinienne particulière décrite pour la première fois par DOYNE en 1889 ne fut rattachée de façon précise à l'élastorrhexie systématisée qu'en 1929 par Esther GROENBLAD. Cet auteur décrit l'image rétinienne comme des stries ressemblant grossièrement à des vaisseaux parcourant le fond d'oeil et semblant issues d'une couronne grisâtre entourant la papille. Le dessin d'ensemble de ce réseau radié apparaît cependant plus angulé, plus abrupt se distin-

guant ainsi du réseau vasculaire. La couleur est chamois, rouge foncé ou gris. Le plan de ces stries se situe en arrière des vaisseaux et est précroisé par ceux-ci. On note fréquemment une maculaire associée qui apparaît souvent piquetée d'hémorragies et qui évolue vers une dégénérescence cicatricielle.

Ces lésions toujours bilatérales sont lentement évolutives et peuvent être à l'origine de troubles visuels. Les plus fréquentes seront les atteintes centrales occasionnant des scotomes par hémorragies de la macula alors que le champ visuel périphérique est moins souvent atteint.

Les études anatomo-pathologiques et histologiques de la rétine ont montré que ces lésions intéressaient surtout la membrane élastique de BRUCH. VERHOFF estime que celle-ci se rompt puis subit un processus de calcification et de fibrose.

HAGEDOORN insiste sur l'amincissement puis la rupture de la lame externe de la lame vitrée avec atrophie des fibres élastiques. Ces altérations créeraient des hémorragies, qui seraient à l'origine de la coloration des stries angioïdes.

Si ces stries constituent le plus souvent l'aspect ophtalmologique classique de l'affection certains auteurs décrivent d'autres images du fond d'oeil associées au syndrome de GROENBLAD - STRANDBERG.

J. VOISIN et G. LOMBARD font une publication dans le bulletin de la Société Française d'Ophtalmologie sous le titre : " Pseudoxanthome élastique et Lésions Maculaires,

sans stries angioïdes". Vera BISCHLER présente plusieurs observations sous le titre : " Le Fond d'Oeil Moucheté, Multicolore, Manifestations frustes de la Maladie de GROENBLAD - STRANDBERG". Cet auteur décrit chez plusieurs malades deux types de lésions, les unes blanc-jaunâtre, les autres pigmentés, soit disséminés soit localisées dans certaines aires périphériques ou centrales. Ces lésions sont considérées par KLEIN comme des dépôts cuticulaires diffus au niveau de la membrane de BRUCH au-dessus desquels l'épithélium aurait soit perdu, soit fortement renforcé sa pigmentation.

BISCHLER conclut à une forme fruste du Syndrome de GROENBLAD - STRANDBERG, en indiquant que l'un de ses malades présenta un syndrome de GROENLAND- STRANDBERG - TOURAINE typique avec stries angioïdes un an après la constatation du fond d'oeil moucheté; qu'une deuxième de ses malades avait une soeur atteinte d'un syndrome de GROENBLAD - STRANDBERG avec stries angioïdes typiques.

Ainsi, si ces stries constituent l'image ophtalmologique la plus typique du syndrome de GROENBLAD - STRANDBERG, il faut cependant admettre que ce n'est pas la seule possible et que par ailleurs il peut exister des stries angioïdes typiques isolées et apparemment non associées aux autres manifestations lésionnelles du syndrome de GROENBLAD - STRANDBERG.

TOURAINE dans sa revue de 26o observations relève 32 fois des stries angioïdes isolées, 86 cas de Pseudoxanthomes élastiques isolés et 142 cas où les lésions ophtalmologiques et dermatologiques étaient présentes.

b) Les Lésions Dermatologiques :

Les Pseudoxanthomes élastiques constituent la deuxième omposante de la maladie de GROENBLAD - STRANDBERG; la première description ainsi que la terminologie fut donnée par DARIER en 1896.

Leur localisation est caractéristique. Elles intéressent presque exclusivement les faces latérales du cou, les creux sus-claviculaires, les aiselles, les plis du coude, de façon plus générale, les plis de flexion. Elles sont exemptes de toutes maninestations fonctionnelles et apparaissent pratiquement toujours de façon bilatérale et symétrique.

L'aspect macroscopique a été décrit de façon très similaire par les auteurs. Ces lésions cutanées apparaissent sous la forme de " nappes à bords assez bien délimités, généralement parallèle aux plis de flexion, formés de petites élevures jaune - ivoire, couleur touche de vieux piano " (KRANTZ).Elles sont ordonnées en séries vaguement linéaires et séparées par de fins sillons de peau normale. L'aspect général est celui " d'une sorte de Marquetterie, de peau d'oie plumée " (SANDBACKA - HOLMSTROEM). La dimension des élevures varie d'une tête d'épingle à une lentille; leur relief est presque toujours faible, mou, rarement nodulaire. "La peau voisine est normale ou légèrement liliacée" (TOURAINE). Le palper donne une impression de consistance molasse " en velours mouillé". La peau des régions intéressées est hypotonique et relachée. Ces lésions une fois constituées ne subissent plus de modifications apréciables. Elles apparaissent de façon assez précoce. Ainsi WORINGER et GERHARD décrivent un Syndrome de Groenblad - Strand-

berg chez deux soeurs, chez lesquelles les lésions cutanées du Pseudo-Xanthome élastique étaient présentes dès la naissance.

C'est également DARIER qui a décrit pour la première fois les aspects anatomo-pathologiques et histologiques des lésions cutanées, distinguant celles-ci des Xanthomes de BALZER. Il affirme que les Pseudo-Xanthomes sont des affections du tissu élastique du derme. Nous verrons par l'étude histo-pathologique de ces lésions que l'accord est loin d'être réalisé sur la nature intime de celles-ci et que suivant elles sont considérées comme exclusivement élastiques, pour les uns, mixtes ou exclusivement collagènes pour les autres. Néanmoins tous les auteurs ophtalmologistes, dermatologistes, anatomo - pathologistes et internistes considèrent ces lésions comme représentant une maladie générale affectant le tissu conjonctif, partout ou ce tissu est représenté dans l'oganisme.

Ainsi suivant la localisation de ce tissu dans les divers organes et son altération la maladie Groenblad - Strandberg classiquement ophtalmolo-dermatologique devient une affection systématisée et dès lors susceptible de constituer des manifestations cliniques très diverses. Les plus fréquemment rencontrées sont les manifestations cardio-vasculaires et les hémorragies digestives.

c) Le Syndrome Vasculaire :

TOURAINE dans son étude portant sur 26o observations d'élastorrhexies systématisées insiste sur la fréquence des lésions cardio-vasculaires soit latentes, soit à manifestations cliniques certaines. Il décrit des lésions cutanées,

purpura, naevi vasculaires, télangiectasies, des atteintes d'artères viscérales, de l'hypertension artérielle avec cardiomégalie et artérite oblitérante des membres inférieurs et surtout des artères cérébrales qui sont à l'origine d'hémorragies et de ramollissements. Il rapproche de cette dernière constatation la relative fréquence de troubles neuro-psychiatrique survenant au cours d'un syndrome de Groenblad - Strandberg.

A la suite de TOURAINE de nombreux auteurs ont publié des observations d'atteintes cardio-vasculaires et avec d'autant plus d'intérêt que celles-ci déterminent le pronostic de la maladie.

Ainsi R.W. WILKINS et SOMMERS publient sous le titre " An Largement of the Heart and Cardiac Failure in Pseudo-Xanthome Elastic " l'observation d'une femme décédée en insuffisance cardiaque. L'examen histo-pathologique du coeur, de l'aorte et des reins montrait des altérations typiques du tissu élastique dans ces organes.

M. NELLEN et M. JACOBSON publient un cas de Syndrome de Groenblad - Strandberg associé à des calcifications de l'artère coronnaire postérieure, des carotides internes et des artères des membres inférieurs chez une femme de 31 ans.

WOLFF, STOEKES et SCHLESINGER rapportent l'observation d'un jeune garçon de 9 ans atteint de Pseudo-Xanthome élastique généralisé avec absence des pouls pédieux, diminution notable des indices oscillométriques et claudication intermittente.

CARLBORG observe des crises d'angor à l'effort.

DIXON décrit un cas présentant un anévrisme de la carotide interne.

MERLIN enfin publie un cas de Schizophrénie chez un malade atteint de Pseudo - Xanthome.

Toutes ces publications insistent sur le caractère diffus, ubiquitaire, de l'atteinte vasculaire.

SHEIE puis F. SIGUIER, L. GUILLAUMAT, J. HEWITT préconisent dans leur étude d'ensemble de la maladie de Groenblad - Strandberg - Touraine la biopsie artérielle systématique, la considérant comme un très bon critère de pronostic évolutif de la maladie. Ils ont constaté en effet que dans des Pseudo-Xanthomes élastiques sans manifestations cliniques artérielles patentes les lésions artérielles histologiques pouvaient déjà être très étendues.

L'étude anatomo-pathologique de coupes artérielles nous montrera des lésions pratiquement superposables quant à la nature du tissu lésé en cause, aux coupes histologiques du derme. Elles sont d'autant plus significatives que ces auteurs les ont pratiqués chez des sujets jeunes ou des images d'artériosclérose peuvent êtres exclues.

Histologiquement il s'agit d'un apauvrissement des lames élastiques de la média. Suivant les coupes, des fibres élastiques apparaissent soit aminciés soit plus souvent gonflées ou encore "rrhexiés" prenant alors l'aspect de fines granulations. Plus particulièrement au niveau des artères cérébrales ces auteurs ont décrit des ruptures de la limitante élastique interne, une absence quasi totale de fibres élastiques dans la média avec aspect de média-

nécrose, l'adventice parraissant souvent envahie par un processus de sclérose.

SHEIE, EREEMANN, SIGUIER et collaborateurs affirment être en présence d'une altération élective et primitive des fibres élastiques de la paroi vasculaire, processus absolument non comparable à des phénomènes d'artériosclérose ou d'envahissement collagène extrinsèque et destruction secondaire du tissu élastique. Ces auteurs insistent par ailleurs sur la fréquence des phénomènes de calcification surtout au niveau de la média.

C'est cette atteinte généralisée de tout le système vasculaire de l'organisme qui explique en partie le polymorphisme clinique que la maladie est susceptible de revêtir. Un tableau clinique relativement fréquent et quelque fois inaugural du Syndrome de Groenblad - Strandberg - Touraine sera constitué par les hémorragies digestives.

LES HEMORRAGIES DIGESTIVES DANS LE SYNDROME DE GROENBLAD - STRANDBERG - TOURAINE

OBSERVATIONS CLINIQUES

Nous nous proposons ici de relater deux observations de maladies de GROENBLAD - STRANDBERG - TOURAINE, dont la manifestation initiale était constituée par des hématémèses. Elles ont été recueillies à la Clinique Médicale A de Strasbourg et ont fait l'objet d'une publication par Monsieur le Professeur WARTER, J.M. MANTZ et M. MAURER.

OBSERVATION I. :

Madame Willie M..., 35 ans, fut admise d'urgence en 1955 pour hématémèses. La veille de son admission elle avait vomi à trois reprises une quantité assez abondante de sang rouge encore mêlé à quelques aliments. Ces hématémèses étaient précédées de violentes céphalées temporo - frontales du type migraineux. La malade ne signalait par ailleurs que de vagues douleurs abdominales et aucun passé digestif ne pouvait être établi à l'interrogatoire.

A l'examen de la malade on ne put mettre en évidence aucune cause habituelle d'hématémèse. L'abdomen était souple, non douloureux. Le foie et la rate étaient dans les limites de la normale. L'appareil cardiaque et le système nerveux étaient sans particularités. La tension artérielle était à 12/7. L'appareil vasculaire périphérique montrait un net affaiblissement des pouls pédieux et tibiales postérieurs avec une symptomatologie artéritique de claudi-

cation intermittente à l'interrogatoire. On notait par ailleurs d'importants paquets variqueux aux deux membres inférieurs, dans le territoire des saphènes ainsi qu'un assez important emphysème pulmonaire.

- Les examens complémentaires ont montré une anémie aigue importante : 1,9 million de Globules Rouges pour 45 % d'hémoglobine.

- Les épreuves fonctionnelles hépatiques et le bilan hématologique étaient normales.

- Le transit gastro-duodénal était absolument normal et aucune image suspecte, oesophagienne, gastrique ou duodénale ne put être mis en évidence.

- La gastroscopie pratiquée quelques jours après l'admission montrait une muqueuse gastrique pâle, oedémateuse mais sans aucune lésion visible, pouvant expliquer les hémorragies.

- Des graphies standard des membres inférieurs montraient des calcifications bilatérales au niveau des artères fémorales.

L'explication de ces hématémèses apparemment " essentielles" fut donnée par les examens cutanés et ophtalmologiques qui montraient des Pseudoxanthomes Elastiques cutanés et des stries angioïdes du fond d'oeil.

En effet on notait au niveau des faces latérales du cou, des aisselles, de la face antérieure du thorax et de la face interne des cuisses une peau lache, hypotonique, d'aspect pâle, parsemée de petites élevures de couleur jaune chamois de la taille d'une tête d'épingle à celle d'une

lentille. Ces lésions avaient fait l'objet d'une biopsie cutanée et interprètées par Monsieur le Professeur PAUTRIER comme des lésions caractéristiques des Pseudo-xanthomes Elastiques.

Un examen ophtalmoscopique avait également été pratiqué. Il montrait des stries angioïdes bilatérales sans atteinte maculaire et une vision oeil gauche / oeil droit 1o/1o.

Cette malade dut être réhospitalisée en 1957 pour un nouvel épisode d'hématémèse, précédées de violentes céphalées. La spoliation sanguine était assez sévère : 1.780.000 de Globules Rouges pour 50 % d'hémoglobine, et associée à un collapsus vasculaire; tension artérielle 7/5. De nouvelles investigations radiologiques et gastroscopiques ne révélèrent aucune lésion du tractus digestif.

Madame Willie M..., fut réhospitalisée pour contrôle en 1959 et en 1960. Elle se plaignait surtout de troubles visuels à type de mouches volantes et de troubles artériques à la marche et en décubitus. Depuis 1957 elle n'avait cependant plus présenté d'hématémèse. Il est à noter dans les antécédents familiaux que Madame Willie M... a une soeur étant devenue brusquement aveugle et présentant des lésions typiques du Pseudoxanthome Elastique, et un fils de 5 ans porteur d'une lésion cutanée semblable à la base du cou.

OBSERVATION II. :

Madame Marie K..., 27 ans, est adressée en 1959 à la clinique Médicale A, de Strasbourg, pour des hématémèses importantes et récidivantes. On note dans l'anamnèse qu'un épisode semblable avait eu lieu en 1957 et que les investigations alors pratiquées, n'avaient pas permi d'établir une étiologie précise.

Trois semaines avant son admission à la Clinique Médicale A la malade a présenté plusieurs hématémèses avec comme prodromes des céphalées très vives et rebelles à la thérapeutique antalgique. Ses selles restèrent charbonneuses jusqu'à son admission. Par ailleurs la malade ne signalait aucun trouble digestif. On note comme seuls antécédants un épisode d'hypertension à 20 en 1957 ainsi que des céphalées prémenstruelles intenses accompagnées parfois d'épistaxis.

A l'examen clinique la malade est obèse : 138,5 Kg pour 1,7o m. L'anémie est sévère 1.64o.ooo de Globules rouges pour 30 % d'hémoglobine, hématocrite 19 %; Fer sérique o,2o mg Tension artérielle 12/8.

- Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont normales. Aucune anomalie de la formule ni de la crase sanguine; temps de coagulation 5 minutes, temps de saignement 2 minutes, Prothrombine 118 %; plaquettes 322.ooo/mm^3.

- Le transit gastro - duodénale est normal. L'endoscopie gastrique révèle une atrophie globale de la muqueuse gastrique laissant apparaître sous elle le relief des vaisseaux sous-muqueux.

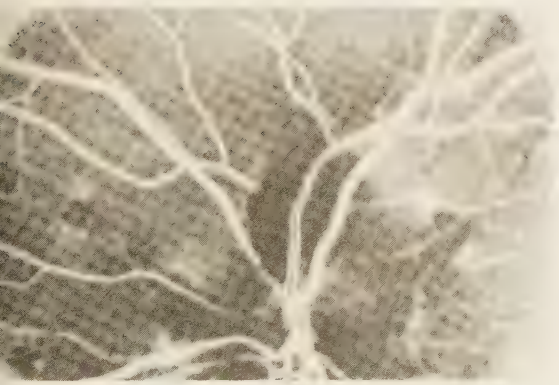
Ces hématémèses apparemment inexpliquées mais asso-

ciées à des céphalées prodromiques de type migraineux permirent de faire un rapprochement avec l'observation clinique de Madame Willie M... Et en effet un examen attentif des téguments permit de découvrir une lésion cutanée de 3 cm^2 à la base droite du cou.

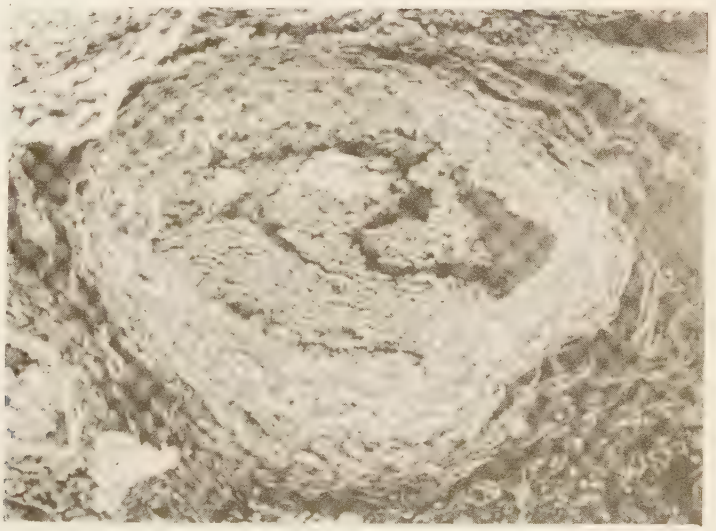
Une biopsie cutanée est pratiquée et interprétée par Monsieur le Professeur WORINGER : " Les coupes sont absolument caractéristiques en montrant les modifications typiques de l'Elastine au niveau de plusieurs plages du derme moyen. Les fibres élastiques sont épaissies, déchirées, boudinées. Ces plages tranchant sur le réseau élastique superficiel et profond non seulement par l'altération des fibres élastiques mais encore par l'altération des fibres collagènes relevée par le P.A.S.

Un examen du fond d'oeil révèle la présence de stries angioïdes bilatérales sans atteinte maculaire.

Lésions du Pseudo - Xanthome Elastique Cutanées de la Région Cervicale



tographie Rétinienne mon-
nt de nombreuses Stries
ioïdes.



Photographie d'une artère de la paroi gastrique, montrant l'interruption et la dégénérescence des limitantes élastiques. (x 100)

C O M M E N T A I R E S

Ces deux observations illustrent l'association possible d'hémorragies digestives avec un Syndrome de GROENBLAD-STRANDBERG. Cette constatation avait été signalée pour la première fois dans l'observation relatée par CHAUFFARD en 1889. Depuis de nombreux auteurs ont mentionné ce fait.

J. DUTHIL, P. CHATELLIER et M. LAHELLEC publient sous le titre : " Hématémèses, manifestation initiale du Syndrome de GROENBLAD - STRANDBERG ". H. EDWARDS rapporte deux observations ou les hématémèses étaient au premier plan du tableau clinique. Mc CAUGHEY observe trois cas d'hémorragies digestives.

Ainsi sur quelques 200 observations du Syndrome de GROENBLAD - STRANDBERG publiées à ce jour on trouve une vingtaine de cas avec hémorragies digestives, proportion relativement importante et qui autorise devant toute hémorragie digestive apparemment essentielle de la recherche délibérée d'un Syndrome de GROENBLAD - STRANDBERG.

Tous les auteurs qui ont décrit des Syndromes de GROENBLAD - STRANDBERG avec hémorragies digestives, insistent sur la nature massive et récidivante des hémorragies, survenant sans caractères séméiologiques particuliers chez des sujets exempts de toute symptomatologie digestive dans les antécédents.

Cependant dans nos deux observations l'interrogatoire des malades nous a révélé l'apparition de fortes céphalées du type migraineux survenant dans les heures précédant les

hématémèses. Ainsi dans notre première observation Madame Willie M... affirme avoir préssenti et redouté son deuxième épisode d'hématémèses en 1957, à la nature des céphalées qu'elle avait déjà pressenti en 1955 dans les heures avant les premières hématémèses. Il paraît intéressant de retenir cette constatation séméiologique. Elle semble avoir d'autant plus de valeur que cet état migraineux prémonitoire des hématémèses avait également été mentionné par SANDBACKA et HOLMSTROEM à l'occasion d'un cas de Syndrome de GROENBLAD - STRANDBERG avec hémorragies digestives.

D'autre part le caractère récidivant et massif de ces hémorragies a été souvent révélé dans les diverses observations faisant considérer cette forme clinique du syndrome de GROENBLAD - STRANDBERG comme pouvant mettre le pronostic vital de ces maladies en jeu.

Ainsi PRICK et TANNENHAIN signalent deux décès par hémorragies digestives et utérines graves. Les deux malades d'EDWARDS ont du subir pour des raisons analogues une résection gastrique.

Pourtant à ce tableau alarmant semble s'opposer la pauvreté des investigations cliniques. Aucun auteur ne signale des lésions gastriques significatives. Le Transit baryté est normal; l'endoscopie gastrique est sans particularité dans notre premier cas. Chez notre deuxième malade elle révélait une atrophie globale de la muqueuse gastrique mais sans aucune lésion bien définie.

Cependant les pièces de résection vont montrer à l'examen anatomo-pathologique des altérations considérables des parois de l'estomac. KAPLAN et HARTMANN, EDWARDS, ainsi que CHANDLER insistent sur les caractères histo-pathologiques

suivants : l'aspect friable et par endroits nécrotique de la muqueuse gastrique " il est possible de décoller la muqueuse avec le doigt ". Il existe un oedème sous-muqueux. la muqueuse présente des microulcérations recouvertes par de fines plaques de fibrine. Les vaisseaux et capillaires de la sous-muqueuse sont dilatés. Il existe une dégénérescence assez considérable du tissu élastique des artères de la sous-muqueuse; la limitante élastique interne est fragmentée. Plusieurs artérioles présentent des parois très amincies avec des formations de microanévrismes de sclérose oblitérante et de calcifications.

Ainsi, à la lumière de ces observations, il semble que ces hémorragies peuvent être attribuées à un saignement diffus pétéchial d'une surface assez importante de la muqueuse gastrique. Telles sont également les conclusions des examens endoscopiques des deux malades de Mc CAUGHEY.

DONNEES ETIOLOGIQUES

Tous les mécanismes provoquant dans le syndrome de GROENBLAD - STRANDBERG des hémorragies digestives ne sont pas encore connus. Cependant l'aspect diffus et pétéchial de ce suintement sanguin semble évoquer " une cause focalisant ses effets au niveau du tractus digestif fragilisé par la maladie du tissu élastique". En effet certaines publications semblent attirer l'attention sur une cause générale possible : Les facteurs hormonaux.

Mc CAUGHEY et collaborateurs publient sous le titre : " The GROENBLAD - STRANDBERG - SYNDROM a report of three cases presenting with gastro-intestinal hemorrages during Pregnancy". La première observation concerne une femme de 26 ans qui présenta des hématémèses au 9e mois de sa deuxième grossesse, au septième mois de sa troisième et au quatrième mois de sa 6ème grossesse. La deuxième et troisième observation révèle des hématémèses au cours du quatrième mois d'une deuxième grossesse. En dehors des états gravidiques ces femmes n'avaient jamais présenté d'hématémèses.

A la lumière de ces trois observations Mc CAUGHEY émet l'hypothèse d'une incidence hormonale. Il rapproche de cette constatation d'autres altérations du tissu élastique pendant la grossesse, en particulier la fréquence d'anévrismes disséquants de l'aorte chez des jeunes femmes enceintes sans troubles aortiques ou hypertensifs préalables. La grossesse pouvant ainsi par ses incidences hormonales très complexes extérioriser une image clinique patente sur des altérations du tissu élastique déjà pré-

existantes.

Il est intéressant de rapprocher de ces constatations les publications de BERGER M. et de SUCAR J. " Beiträge zu dem gemeinsamen Vorkommen des GROENBLAD - STRANDBERG - Syndromes und des Hypophysentumors", ainsi que l'observation de GADEHOLT relatant un cas de Pseudo - Xanthome Elastique avec augmentation des 17 hydroxycorticostéroïdes. Dans leurs recherches expérimentales sur l'animal ces auteurs ont par ailleurs constaté qu'une destruction des cellules de l'hypophyse entraînait une dégénérescence des fibres élastiques dans l'organisme. D'autres maladies endocrines ont été décrites comme souvent associées au syndrome de GROENBLAD - STRANDBERG. HANNAY relate une observation de Pseudo-Xanthome Elastique avec diabète insipide, KAT et PRICK, FRANCESCHETTE et ROULET citent plusieurs cas associés à une thyréotoxicose et un cas avec diabète sucré.

Ainsi si toute la lumière n'est pas faite sur cette apparente fréquence de l'observation de l'association du Pseudo-Xanthome Elastique et à de syndromes endocriniens l'hypothèse d'une étiologie hormonale soit primitive, soit jouant le rôle de facteur déclanchant sur un organisme déjà prédisposé se fonde sur des constatations cliniques assez significatives. Un des éléments prédisposant pourrait être constitué par des facteurs d'ordre génétique.

DONNES GENETIQUES

L'étude des publications du syndrome de GROENBLAD - STRANDBERG - TOURAINE attire l'attention sur la fréquente apparition familiale de la maladie ainsi que sur sa très nette prédominance dans le sexe féminin en particulier chez l'enfant du second âge et la jeune femme.

WORINGER et GERHARD publient une observation de Pseudo-Xanthome élastique chez deux soeurs.

Nos observations concernaient deux femmes de 37 et 27 ans dont l'une avait une soeur avec un syndrome de GROENBLAD - STRANDBERG typique et un fils qui était porteur d'une lésions cutanée très évocatrice.

TOURAINE pense que le syndrome de GROENBLAD - STRANDBERG est une affection héréditaire et familiale se transmettant en loi mendélienne de dominance irrégulière.

Dans l'étude génétique de H. HERRMANN " Das Groembladd-Strandberg - Syndrome in erbbiologischer Betrachtung" cet auteur considère également cette affection comme héréditaire et se transmettant soit sur le mode récessif, soit irrégulièrement dominant.

Sur les 26o cas de Pseudo-Xanthome élastique actuellement publiés une apparition nettement familiale de la maladie a pu être retenu dans 22 cas.

En admettant la transmission de la maladie par gènes régulièrement dominant, un individu malade devrait apparaître à chaque génération. Une telle apparition de la mala-

die dans trois générations successives a en effet été retenu par HUBERT et NJQUIST. Plus nombreuses sont les observations de la maladie pendant deux générations, soit mère - fille, soit père - fille.

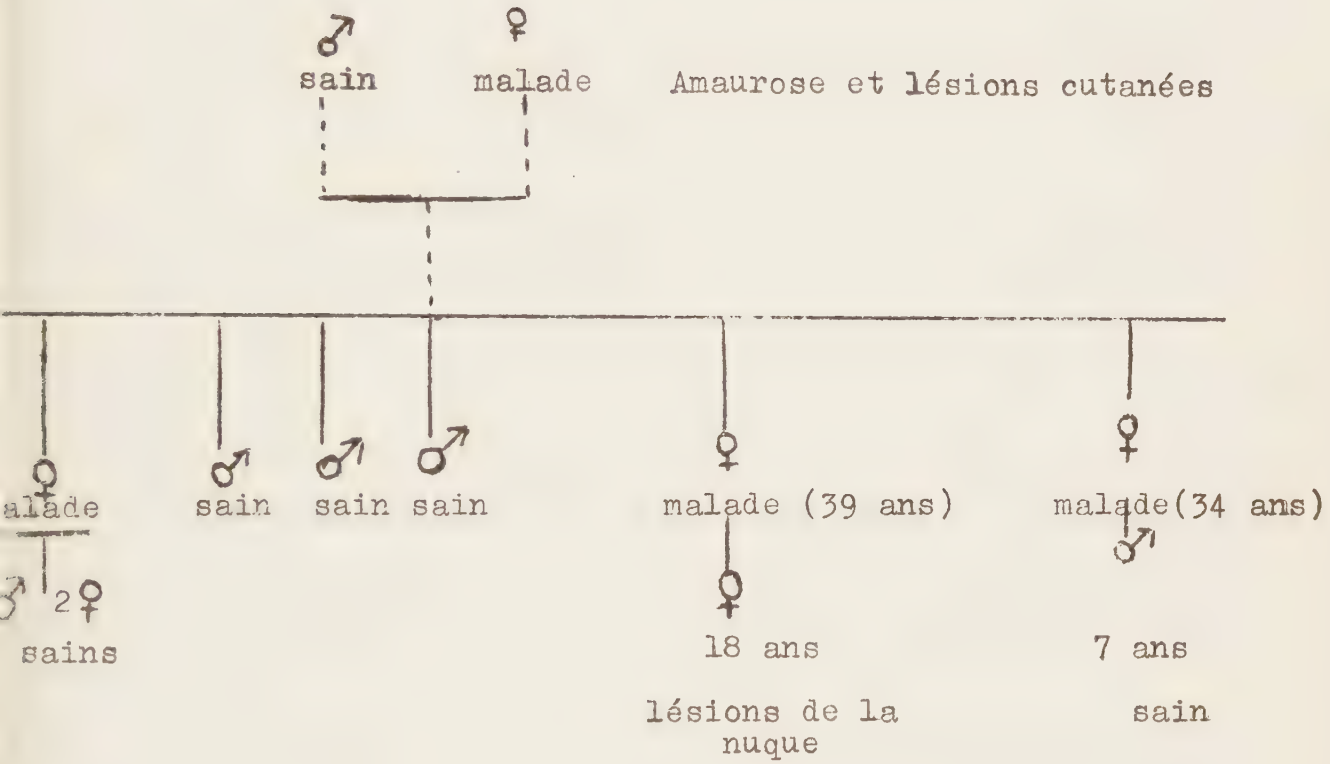
A l'opposé une apparition récessive de la maladie ne pourrait théoriquement s'établir que si les deux parents étaient chacun des porteurs hétérozygotes de la maladie. Ainsi deux gènes récessifs de la maladie auraient des chances accrues de se rencontrer par exemple, dans les mariages consanguins. Or, dans 7 cas sur les 22 cas familiaux connus il s'agit précisément de mariages consanguins. Les maladies décrites par PELBOIS, ROLLIER, MATRAS et PIPER frappaient en effet préférentiellement la descendance de telles alliances, surtout cousin - consine, et oncle - nièce.

Enfin les cas d'apparition isolées de la maladie seraient expliquées par la possibilité de gènes mutants.

Cependant le caractère génotypique ne suffirait pas à lui seul à constituer chez un sujet un syndrome de Groenblad - Strandberg - Touraine cliniquement patent; il faudrait pour l'extérioriser en phénotype des influences hormonales.

Ainsi peut s'expliquer en effet la fréquence de l'affection pendant les périodes ou l'activité hormonale est prépondérante : la puberté, l'état gravidique, la ménopause.

REPRESENTATION SHEMATIQUE D'UN CAS FAMILIAL DE PSEUDO-XAN-
THOME ELASTIQUE : (HERMANN



PLACE DU SYNDROME DE GROENBLAD-STRANDBERG-TOURAINE DANS L'ENSEMBLE DES MALADIES DU TISSU CONJONCTIF

Ce problème très complexe peut cependant être envisagé à condition de dégager un dénominateur commun à cet ensemble de maladies cliniquement très diverses et groupées sous le terme de " Collagénoses".

En effet, l'étiologie de ces maladies est inconnue, leur pathogénie encore mal précisée, leurs manifestations cliniques très variables; le seul point commun à ces affections est d'ordre anatomo-pathologique et histologique. Ces maladies intéressent par leurs manifestations lésionnelles une ou plusieurs composantes du tissu conjonctif de l'organisme. C'est donc aux études anatomo-pathologiques et histologiques que nous nous adresserons pour essayer de reclasser le Syndrome de Groenblad - Strandberg - Touraine parmi les autres affections du tissu conjonctif.

Le tissu conjonctif de soutien dérive du feuillet mésodermique embryonnaire. Il différenciera les tissus cartilagineux, osseux et conjonctif à proprement parler. Ce dernier est composé d'un système fibrillaire, les fibres collagènes, les fibres élastiques, le réseau réticulé, d'éléments cellulaires dont les représentants principaux sont l'histiocyte, le fibroblaste et le mastocyte, et d'une substance fondamentale. Il apparaît donc que le terme clinique de " Collagénose" pour désigner l'ensemble des maladies du Tissu Conjonctif est inexact et doit être remplacé par le terme anatomo-pathologique de "Mesenchymatoses" ou "Mesenchymopathies".

Dès lors, l'Elastorrhéxie Généralisée peut être rat-

tachée à un groupement de maladies plus restreint, plus précis et plus homogène, maladies intéressant plus particulièrement, bien que non exclusivement la composante élastique du tissu conjonctif proprement dit.

Nous nous proposons donc d'abord de faire un rappel histologique sur la nature et la structure des fibres élastiques normales. Pour cela nous nous adresserons à des méthodes d'investigation histologiques bio-chimiques et physiques. Nous appliquerons ensuite ces mêmes méthodes d'étude pour définir les aspects lésionnels du tissu élastique dans le Syndrome de Groenblad - Strandberg - Touraine. Enfin nous essaierons de voir quels sont les autres affections généralisées du tissu élastique apparentées à l'Elastorrhéxie généralisée et susceptible de constituer avec celle-ci un groupement anatomo-pathologique bien défini.

A) LA FIBRE ELASTIQUE NORMALE.

Les fibres élastiques normales observées au microscope ordinaire après coloration élective à l'orcéïne ou la Fuchsine résocine de Weigert apparaissent comme des filaments droits ou ondulés cylindriques ou aplatis et réfringeants. Leur densité est plus ou moins importante au sein d'un tissu conjonctif étudié suivant sa localisation et le rôle fonctionnel qu'il doit assurer dans l'organisme.

Les études au microscope électronique associées à des méthodes d'investigation bio-chimique ont permis d'établir que la fibre élastique représentait elle-même un complexe hétérogène.

TURNBRIDGE, BURTON, HALL, KEECH, WOOD ainsi que BALO

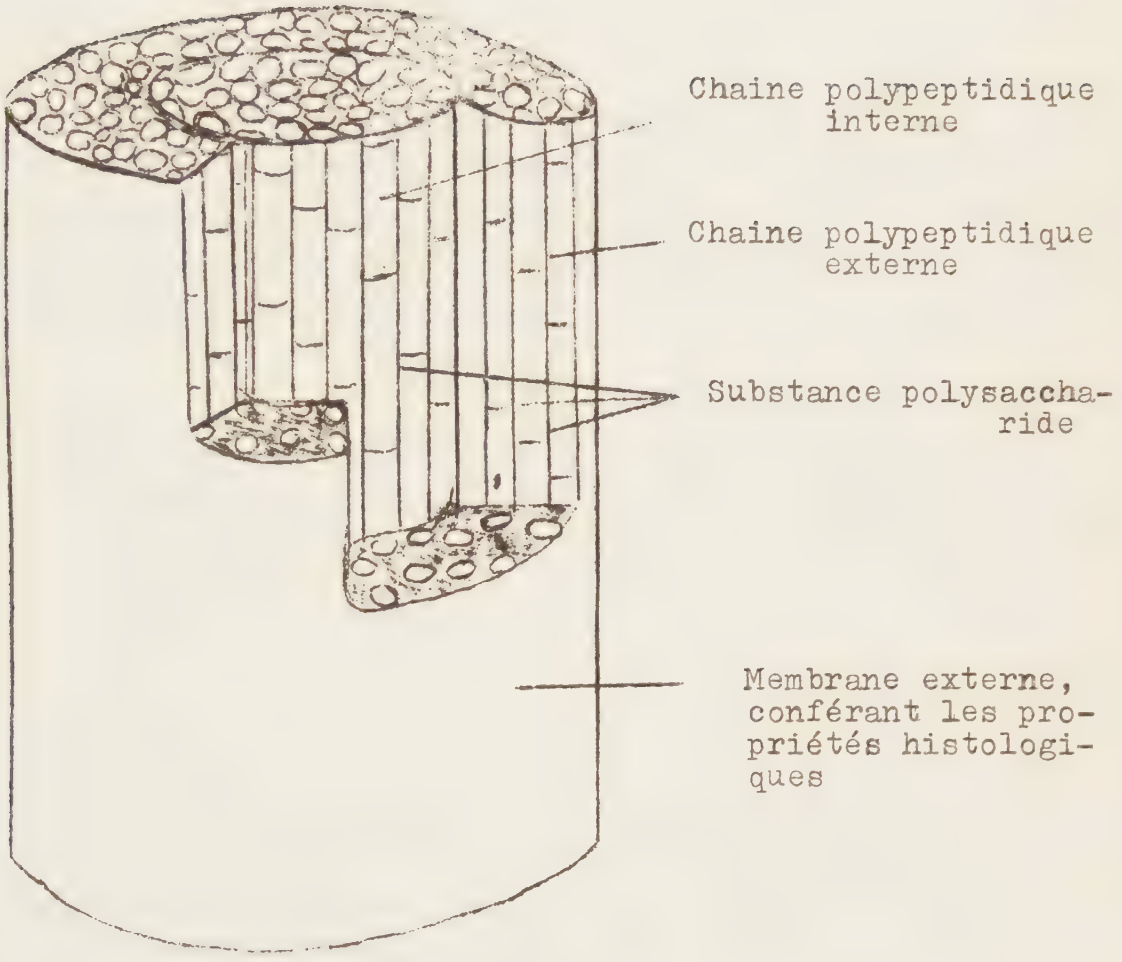
ont étudié la morphologie, la composition ainsi que les propriétés physico-chimiques des fibres élastiques sur des extraits du tissu élastique réalisés par des méthodes d'extraction et rapportés par PATRIDGE, DAVIS et ADHAIR à l'occasion du "Connective Tissue Symposium" d'Oxford en 1957. Leur étude du tissu élastique est en effet réalisé sur un extrait obtenu à partir d'un broyat d'aortes de boeuf soumis à l'action d'acides puis traités à plusieurs reprises à l'autoclave à 120°. Après dissécation ces auteurs ont obtenu une poudre couleur jaune -orange : " l'Elastine". Celle-ci observée sous le microscope laisse apparaître des fibres élastiques remarquablement uniformes. Diamètre moyen 6,5 μ, longueur moyenne 0,15 à 0,50 mm et prenant, comme sur les coupes histologiques ordinaires, les colorations spécifiques du tissu élastique.

Ces auteurs ont soumis ce tissu élastique à l'état pur à l'hydrolyse partielle par l'acide oxalique; ils obtiennent une dissolution totale des fibres élastiques. Soumis à l'étude électrophorétique et aux méthodes de diffusion par membrane de colladion il apparaît que la substance "elastine" soit formée de 2 groupes de protéines : Les α - thermolabiles de Poids moléculaire 60 - 84.000, et les β - thermostabiles de Poids moléculaire 6.000. L'étude de la composition respective en amino-acides de ces deux complexes protéiniques α et β fut réalisée par des méthodes chromatographiques utilisant des résines échangeuses d'ions suivant le procédé de MOORE et de STEIN. Il apparaît que pour des élastines de diverses provenances, par exemple, aorte jeune, aorte vieille, tissu ligamentaire, la composition en acides aminés étaient sensiblement identique. Par contre ces diverses élastines différeraient par la structure et surtout l'agencement de leur

chaines polypéptidiques respectives ce qui d'après ces auteurs conférerait des propriétés différentes à des tissus élastiques suivant leur provenance et leur rôle fonctionnel qu'ils sont susceptibles d'assurer dans l'organisme.

Certains auteurs s'adressant à des investigations surtout bio-chimiques ont étudié plus particulièrement le comportement de la fibre élastique vis à vis d'agents enzymatiques. Ils ont ainsi constaté que l'action de l'élastase pancréatique aboutissait très rapidement à la destructuration de la fibre élastique, et que parallèlement à cette destruction le milieu s'enrichissait d'une substance réductrice, vraisemblablement un polysaccharide. Ces auteurs arrivent ainsi à l'hypothèse qu'un sucre du type polysaccharide représenterait la substance cimentante structurante, stabilisante de ce complexe protéique que constitue la fibre élastique et que par conséquent l'action destructurante de l'élastase serait celle d'une mucase et non celle d'un enzyme protéolytique.

D'après D.A. HALL la fibre élastique apparait schématiquement comme un cylindre formé de deux groupes de chaines polypeptidiques agencées parallèlement et en disposition concentrique. Le groupe périphérique serait cimenté par un polysaccharide apportant la stabilité à la fibre élastique et sensible à l'élastase. L'ensemble de la fibre serait entouré d'une structure protéique membraneuse conférant à la fibre ses proprétés histologiques.



Représentation schématique d'une Fibre Elastique.

D'après D.A. HALL

Département de Médecine, Université de Leeds (Angleterre)

B) LA FIBRE ELASTIQUE DANS LE SYNDROME DE GROENBLAD - STRANDBERG - TOURAINE.

Quelles sont les altérations du tissu élastique dans le Syndrome de Groenblad - Strandberg - Touraine? Nous nous adresserons pour cette étude à des méthodes d'investigations microscopiques et bio-chimiques sensiblement superposables à celles utilisées pour l'étude de la fibre normale.

a) Résultats obtenus par J. THOMAS, MORAN, ALBERT, LANSING et publiés sous le titre " Studies on the nature of the abnormal fibres in Pseudo-Xanthome Elastic ".

- Méthode:

Le matériel utilisé comprend deux pièces de biopsie cutanée de la région axillaire d'une femme atteinte de Pseudo - Xanthome élastique. La première pièce est fixée par du formaldéhyde à 4 % puis passée dans un bain de paraffine; les coupes sont colorées à l'éosine et à l'orcéine. Un lot de coupes est exposé à l'action de l'élastase à pH 8,4 de 45 minutes à deux heures, puis coloré ensuite à l'orcéine. Un deuxième lot de coupes de tissu sain est également coloré et traité pour servir de témoin. La deuxième pièce biosique est fixée par l'acide osmique et enrobée par du métacrylate pour l'étude au microscope électronique. Quelque coupes relativement plus épaisses sont pratiquées pour l'étude au microscope à contraste de phase, en vue de mettre plus particulièrement en évidence l'orien-

tation des éléments structuraux. Enfin certaines coupes sont soumises aux méthodes de microincinération.

- Résultats :

Aux colorations électives du tissu élastique observé au microscope ordinaire apparaissent dans le derme moyen et inférieur des faisceaux boudinés, déchirés, tordus sur eux-mêmes, souvent fragmentés transversalement, partiellement et irrégulièrement, et montrant par endroits des aspects d'hyalinisation. Colorées à l'orcéine les fibres apparaissent rouges, plus épaisses, plus irrégulières, souvent incurvées et montrant des cassures transversales. Dans la terminologie de DARIER " la rrhexie " correspondrait plus particulièrement à l'image de déchirure disparate avec boudinnement et éclatement partiel de la fibre, " la clasie" à une fonte, une destruction, un aspect irrégulièrement grèle des fibres.

Certaines de ces fibres contiennent ou sont entourées de granulations et d'amas bleu de Calcium. Quelques macrophages sont visibles dans les zones calcifiées.

Après action de l'élastase les fibres apparaissent fragmentées transversalement et partiellement dissoutes. Après deux heures d'action élastasique ces fibres ont disparues, seules quelques grosses fibres restent visibles. Ces dernières également montrent une segmentation irrégulièrement transversale.

Au microscope à fond noir les coupes microincinérées montrent de gros dépots brillants blancs caractéristiques de Calcium ou de Magnésium.

Enfin les coupes examinées au microscope électronique confirment qu'il s'agit d'altérations portant sur les fibres élastiques. Celles-ci sont entourées et mélangées à des fibres de 640 Å, périodicité caractéristique de la fibre collagène.

Fibres élastiques du Pseudo-Xanthome élast. montrant des aspects de "clasie" et de "rrhexie".

Coloration à l'orcéine × 800

Segmentations irrégulièrement transversales après digestion élastasique.

Coloration à l'orcéine × 800

b) Résultats publiés par EDWIN, FISCHER, RODMAN et LANSING " Identification of the Anatomic Defect in Pseudo - Xanthome Elastic.

- Méthode :

Une partie de la pièce biopsique est congelée à -2o° et coupée en tranches de 10 μ . Une deuxième partie est deshydratée et enrobée dans la paraffine. Certaines coupes sont traitées à l'acide osmique puis mis dans du butyl - methyl - metacrylate. Les auteurs étudient ces coupes au microscope ordinaire et électronique et après action de l'élastase.

- Résultats .

Certaines fibres élastiques sont assez régulièrement fragmentées transversalement. Les mastocytes sont relativement abondants dans les zones lésionnelles; peu de cellules inflammatoires et de fibrocytes. Le réseau réticulé est normal ainsi que les fibres collagènes caractérisées par leur périodicité fixe de 64o Å. Les fibres élastiques sont épaissies, boudinées, incurvées, partiellement fragmentées et contiennent de fines granulations de Calcium.

Certains auteurs ont plus spécialement cherché à mettre en évidence les altérations associées des fibres collagènes ou du système réticulé.

c) RONALD, LORIA, BARRETT, KENNEDY, JAMES, et FREEMAN publient leurs travaux sous le titre : " Light and Electromicroscopic study in Pseudo - Xanthome Elastic ".

- Méthode:

Une biopsie de la nuque chez une femme atteinte de

Pseudo-Xanthome élastique est traitée par la méthode de Palade (acide osmique 1%, tamponné à pH 7,4) puis deshydratée par passage successif de la biopsie dans des concentrations d'alcool croissantes. Les pièces sont ensuite enrobées dans du métacrylate; des sections de 0,25 µ sont pratiquées à l'ultramicrotome.

Résultats :

Altérations électives des fibres élastiques. Le tissu collagène est absolument normal.

-- A l'opposé de cette opinion un certain nombre de chercheurs insistent sur les lésions des éléments collagènes qui seraient toujours présents dans le Pseudo-Xanthome Elastique.

d) TELLER et VESTER soutiennent ce point de vue dans leur publication : " Elecktronenmikroskopische Untersuchungsergebnisse der Kollageneninterzellularsubstanz des Koriums beim Pseudo-Xanthomum Elasticum".

Méthode :

Les tissus biopsiés sont exposés à l'action du formol puis congelés. Les coupes sont soumises pendant 10 minutes aux ultrasons, puis à une centrifugation à 4.000 tours/min. pendant 10 minutes. Le liquide surnageant est centrifugé une seconde fois. Le deuxième sédiment ainsi obtenu est divisé en deux parties. L'une est traitée aux vapeurs de palladium, l'autre aux sels d'argent suivant la méthode de GOMORI.

Les auteurs prennent comme critère d'altérations du tissu collagène l'étude comparative d'un tissu sain et d'un tissu malade biopsié chez un sujet atteint de Pseudo-Xanthome Elastique, en analysant : La grosseur des fibres collagènes, leur morphologie, la relation quantitative entre la substance fondamentale et le système fibrillaire et enfin l'affinité des fibres collagènes pour les sels d'argent.

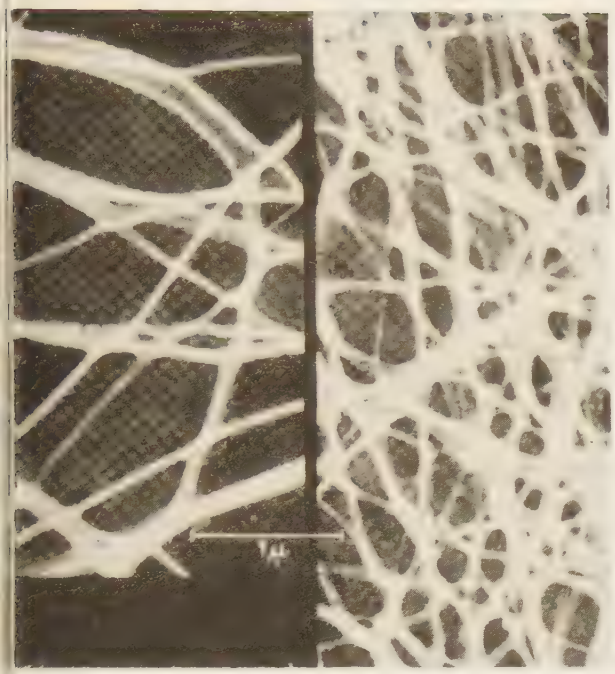
Résultats :

La fibre collagène malade est plus grèle et plus irrégulière.

Grosseur moyenne de la fibre malade 41,4 m μ

Grosseur moyenne de la fibre en tissu sain 53,8 m μ

Le réseau réticulé malade est plus mince, plus tourmenté, plus dense. Il est noté dans une substance fondamentale plus abondante et plus granuleuse qui semble masquer partiellement la périodicité transversale de ces fibres réticulées. Dans les préparations suivant GOMORI la fibre collagène s'imprègne mal et d'une façon apériodique, contrastant avec la remarquable périodicité de la fibre collagène du tissu sain.



Impregnation argentée des fibrilles collagènes en tissu sain (à gauche), et atteint de Pseudo - Xanthome élastique (à droite) ;

Le tissu malade montre une impregnation apériodique.
Les fibrilles sont + grèles, et plus enchevêtrées.
La substance interfibrillaire est relativement trop abondante et finement grannuleuse.

(Gross.t 22.000)

- Ainsi ces auteurs concluent que dans le Pseudo-Xantho e Elastique l'altération, sinon élective du moins prédominante, porterait sur les fibres collagènes, le réseau reticulé et aussi sur la substance fondamentale, considérant ainsi que les altérations des éléments élastiques ne représenteraient qu'une conséquence.

- HANNAY et JENNER insistent également sur les altérations des fibres collagènes dans le Pseudo-Xanthome élastique et affirment que les éléments fibrillaires, prenant électivement les colorants des fibres élastiques, étaient en réalité des fibres collagènes en voie d'altération. TURNBRIDGE après des observations au microscope électronique affirme également être en présence d'un processus dégénératif des fibres collagènes et propose pour désigner la maladie le " Pseudo-Xanthome Pseudoélastique".

- Par ailleurs dans les comptes rendus histologiques effectués sur des pièces biopsiques de nos deux malades observées à la Clinique Médicale A de Strasbourg PAUTRIER et WORINGER révèlent des lésions caractéristiques des fibres élastiques, mais également des altérations des fibres collagènes.

- A l'appui de ce point de vue plaident également l'étude d'autres affections très apparentes au Pseudo-Xanthome Elastique intéressant les fibres élastiques, mais comportant des altérations collagènes.

- En particulier :

- LA CUTIS RHOMBOIDALIS ou peau losangique de la nuque, décrite par JADASSOHN et NIKOLSKY qui comporte en plus de l'hyperplasie élastique une atrophie des fibres collagènes et une hyperkératose épidermique.

- La Peau Citréïne de ILIAN ou l'on note outre une hypertrophie et une " rrhexie " des fibres élastiques une atrophie de l'épiderme et du derme papillaire.

- L'Elastome diffus de DEBREUILH qui serait d'après cet auteur souvent confondu avec le Pseudo-Xanthome Elastique. Cependant son siège d'élection se situe à la face et aux mains, sa disposition diffuse et non en semis d'élevures, l'hypertrophie des fibres élastiques et non leur "clasie", permettrait de le distinguer du Pseudo-Xanthome Elastique.

- Le Naevus Elasticus de LEWANDOWSKY ou Distrophia Elastica Follicularis Thoracis de WITH et KISSMEYER se distingue par ses élevures blanc - jaunâtres centrées par un poil siégeant plus particulièrement sur la région mammaire. L'affection peut être héréditaire et se transmettre directement en dominance pendant plusieurs générations. C'est le tissu élastique superficiel qui a disparu ou est réduit à quelques amas de fibres brisées. Pour certains auteurs il s'agirait d'une variété de Pseudo-Xanthome.
Toutes les lésions comportent outre les altérations des éléments élastiques, des altérations des systèmes fibrillaire, collagène, et réticulé.

- Cependant malgré cette controverse une classification anatomo-pathologique et histologique, considérant le Pseudo-Xanthome Elastique comme une affection prédominante des éléments élastiques, peut être envisagée. Ainsi MOESINGER aux journées dermatologiques de Strasbourg en 1957 propose de grouper certaines maladies du tissu conjonctif à prédominance élastique sous le terme d'Elastoses ou de Dysélastoses. Ce groupe comprendrait certaines affections générales intéressant le tissu élastique de l'ensemble de l'organisme avec lésions simultanées, mais moins spécifiques

des autres composantes du tissu conjonctif. MOESINGER classe ainsi le Pseudo-Xanthome Elastique parmi trois autres Dyselastoses :

Le Syndrome de Marfan
Le Syndrome d'Ehlers - Danlos
L'Elastose Sénile

- Le Syndrome de MARFAN est une chondrodysplasie se caractérisant surtout par un allongement excessif des membres et particulièrement des extrémités. Il associe souvent d'autres lésions, l'ectopie du cristallin et des malformations cardio-vasculaires. Ce sont ces deux derniers aspects qui constituent une analogie anatomo-clinique avec le Pseudo-Xanthome Elastique.

En effet on observe dans le Syndrome de MARFAN une dilatation de l'aorte ascendante ou même un anévrisme pouvant devenir disséquant associé à un souffle diastolique. Ces malformations aortiques peuvent être interprétées comme une conséquence de phénomènes hémodynamiques sur les parois artérielles déjà préalablement défectueuses. En effet des pièces nécropsiques ont montré que le réseau élastique de la médio aortique était disloqué et étonnemment pauvre en fibres élastiques, présentant un aspect anatomopathologique voisin de celui des lésions vasculaires du Pseudo-Xanthome Elastique.

D'autre part, les ruptures fréquentes des ligaments suspenseurs du cristallin montrent à l'examen ophtalmologique une iridonésis. L'examen histologique de ces ligaments met en évidence leur extrême pauvreté en fibres élastiques.

Ainsi en plus des lésions de chondrodysplasie le Syn-

drome de MARFAN comporte certaines altérations, image de "clasie et de "rrhexie " du tissu élastique, surtout vasculaire, semblables à celles rencontrées dans le Pseudo-Xanthome Elastique.

Par ailleurs le Syndrome de MARFAN apparaît également comme une maladie familiale et héréditaire.

Le Syndrome d'EHLERS - DANLOS fut décrit pour la première fois par Job.Van MEEKEREN au 17ème siècle. Cet auteur rapporte l'observation d'un homme pouvant étirer la peau du thorax sur une distance assez considérable et en le relachant les téguments reprenaient leur place initiale. Cette hyperélasticité de la peau s'accompagne d'une hyperlaxité des articulations. D'autres lésions sont associées au Syndrome d'EHLERS-DANLOS, des hernies multiples, des diverticuloses gastro-intestinales et des malformations cardio-vasculaires.

Dans son étude d'ensemble de la maladie W. von ERMERT mentionne les études histo-pathologiques de SMITH et TOBIAS de SKEER ainsi que de KAPLAN. Tous ces auteurs notent après des études biopsiques du derme une hypertrophie considérable des fibres élastiques; De LANNE parle même d'élastomes, contrastant avec une étonnante pauvreté des fibres collagènes. Il semblerait s'agir d'après W.von ERMERT d'un déséquilibre entre fibres élastiques et fibres collagènes en faveur des premières, sans qu'il soit possible d'établir, quel est le phénomène primitif.

Le Syndrome d'EHLERS - DANLOS apparaît comme une altération du tissu élastique de l'organisme, d'étio-pathogénie encore incertaine et comme le Pseudo-Xanthome Elastique d'apparition familiale héréditaire, mais prédominant dans le sexe masculin.

- L'Elastose Sénile ne se distinguerait d'après WEIDMANN et JONES du Pseudo - Xanthome Elastique que par l'âge différent auquel elle se développe. Elle se caractérise par l'augmentation des fibres élastiques dans le derme de la peau sénile exposée à la lumière. Pour cette affection il existe cependant encore des incertitudes quant à la nature exacte de ces fibres. Il n'est pas défini si le substratum pathologique de cette élastose est représenté par des modifications des fibres élastiques, collagènes ou les deux systèmes associés. BRAUN, FALCO et SACFELD dans leur publication " Untersuchungen zum Wesen des Senilen Elastose" concluent après des méthodes d'investigations histo-chimiques et bio-chimiques qu'il y a des corrélations très étroites entre les fibres élastiques normales et la matière prenant les colorants du tissu élastique dans l'Elastose sénile.

Ainsi les quatre affections le Syndrome de GROENBLAD-STRANDBERG - TOURAINE, le Syndrome de MARFAN, le Syndrome d'EHLERS-DANLOS et l'ELASTOSE SENILE présentent des analogies histo-pathologiques certaines. Elles intéressent toutes plus particulèrement une composante du tissu conjonctif de soutien. Cependant cette atteinte est loin d'être exclusivement élastique, d'autres composantes sont intéressées, en particulier le tissu cartilagineux dans le Syndrome de MARFAN, le tissu collagène proprement dit dans le Syndrome d'EHLERS - DANLOS et le Syndrome de GROENBLAD - STRANDBERG, alors que dans l'ELASTOSE SENILE na nature des éléments lésés est encore incertaine.

L'homogénéité de ce groupement anatomo-pathologique des Elastoses semble par ailleurs constatée par certaines publications.

- En 1953 APPELMANS et LEBAS écrivent " La forme complète

de l'Elastorrhexie qui comprendrait l'ostéite déformante de Paget n'a jamais été décrite".

A ce propos G. GROSS en 1958 publie sous le titre "Osteitis deformans von Paget, Pseudo - Xanthom Elasticum; Erscheinungsbilder einer gemeinsamen System - Erkrankung ?"

LARMANDE et MARCAILLAN dans leur publication " Maladie de Paget et Syndrome de Groenblad - Strandberg - Touraine" relatent un cas ou était associé une ostéite déformante de Paget et un Pseudo-Xanthome élastique généralisé et citent à ce propos une observation semblable de WOODCOCK. Ces auteurs considèrent qu'à toute affection systématisée du tissu conjonctif de soutien participent, avec une plus ou moins grande intensité, toutes les composantes de ce tissu.

- Les seuls critères anatomo - pathologiques semblent donc encore insuffisants pour définir ces diverses maladies groupées sous le terme d'élastose et incapables de tirer les limites précises de ce groupe. Par ailleurs les méthodes histo - pathologiques, analytiques et statiques, ne nous fournissent que peu de renseignements sur les étiologies possibles de ces maladies ainsi que sur leurs mécanismes pathogéniques intimes.

ETUDE PATHOGENIQUE .

Nous essayerons donc pour classer le Syndrome de Groenblad - Strandberg - Touraine de nous adresser à des études pathogéniques, cliniques et expérimentales, pour tenter de définir dans l'état actuel de nos connaissances quels pourraient être les mécanismes intimes communs à ces

maladies et susceptibles de provoquer des lésions relativement spécifiques, mais généralisées de telle ou telle composante du tissu conjonctif.

Nous nous orienterons ainsi vers des méthodes de recherche biochimique et physio - pathologique sur le tissu conjonctif ainsi que vers des observations in vitro et in vivo. Ces méthodes appliquées au tissu conjonctif ont pris leur départ à la suite du précepte de PAUTRIER : " Le tissu conjonctif est le plus malléable le plus transformable, le plus ductile de l'organisme en état de mutation permanente de perpétuel devenir du fait de l'action de la circulation générale et locale des actions vasomotrices d'origine sympathique et de celles des glandes endocrines s'exerçant électivement sur le tissu conjonctif : Thyroïdes, Glandes génitales, Hypophyse, surrénales."

Selon cette conception le tissu conjonctif ancien " Tissu de Remplissage " prend une signification métabolique primordiale. En effet, ce tissu est toujours situé entre " un tissu noble " et la circulation, sa substance fondamentale assurant un lien intime et continue entre ces deux systèmes. L'hypothèse alors émise, qu'une altération qualitative ou quantitative de cette substance fondamentale puisse avoir comme conséquence des altérations des éléments fibrillaires qui en sont métaboliquement tributaires repose sur des constatations expérimentales assez concordantes. Pour des raisons semblables " le tissu noble " recevant ses métabolites et libérant ses produits de catabolisme à travers cette même substance fondamentale pourrait secondairement s'altérer si la substance fondamentale ne remplissait plus son rôle.

Cette substance fondamentale apparaît aujourd'hui comme le vrai milieu intérieur de l'organisme, elle représente 20 % du poids corporel, et si microscopiquement cette substance apparaît comme amorphe son activité et son rôle biochimique sont certainement primordiaux. Sa composition chimique est encore mal connue. Elle semble contenir en particulier des acides aminés et des polypeptides simples constituant ce que l'on appelle quelquefois " le pool des acides aminés". Sa composition en protéines complexes est encore peu connue, certaines d'entre elles représentent les précurseurs non encore figurés des fibrilles collagènes, les procollagènes et les tropocollagènes. D'autres protéines sont constitués par des protéines de provenance plasmatique en particulier les globulines. A partir de 1940 un autre groupe de substance fut mis en évidence, les Mucopolysaccharides, corps organiques, complexes renfermant des sucres et caractérisés par la présence d'amines du glucose et du galactose, les Glucosamines et les Galactosamines, et associés à un dérivé acide du glucose, l'acide glucoronique. Ces mucopolysaccharides se présenteraient au sein de la substance fondamentale, sous forme plus ou moins polymérisée, conférant ainsi son caractère visqueux "mucoïde " à la substance fondamentale.

Deux groupes principaux de mucopolysaccharides sont actuellement partiellement connus :

- Les Mucopolysaccharides acides comprenant l'Acide hyaluronique, les Chondroïtines, les Keratosulfates, l'Heparine et les corps héparinoïdes.

- Enfin les complexes de protéines et des polysaccharides qui contrairement au premier groupe ne sont pas attaquables par l'hyaluronidase. Ces mucopolysaccharides

sont individualisables par des méthodes histo-chimiques en particulier la technique du P.A.S. (Periodic - acide Schiff) qui identifie les groupes hydrates de carbone; l'intensité de la coloration obtenue étant relativement proportionnelle à la concentration des hydrates de carbone présents.

Par cette méthode d'investigation complétée par des méthodes récentes de microscopie interférentielle et de microscopie aux RX et aux RI longs, il apparait que les mucopolysaccharides semblent intensément liés à la substance fondamentale et présentant de nettes zones de condensation particulières autour des fibres et jusqu'aux fibrilles collagènes, également autour des chaines polypeptidiques des fibres élastiques. Leur rôle est encore mal connu. Cependant l'hypothèse est actuellement retenue : Le rôle nutritionnel au niveau des zones d'échanges accrues et relativement difficile, et le rôle cimentant plus particulièrement pour les fibres élastiques. Cette hypothèse est également soutenue par le Professeur WORINGER dans sa publication " Zones d'accumulation des mucopolysaccharides dans le derme normal", qui considère que les mucopolysaccharides sont l'élément "diffusionnel" du " médiateur métabolique", qui constitue la substance fondamentale. En effet WORINGER constate une accumulation d'autant plus impotante de la Substance P.A.S. positive, précisément là, ou il y a des besoins métaboliques plus considérables. Ainsi, par exemple, la couche de mucopolysaccharides est quatre fois plus importante autour de la partie sécrétoire d'une glande sudoripare du derme, que de la partie excrétoire; à l'opposé il constate la relative pauvreté des mucopolysaccharides dans des zones conjonctives à métabolisme très faible, comme les tendons.

La question est donc posée de savoir si l'altération des fonctions métaboliques de la substance fondamentale et en particulier des mucopolysaccharides par des incidences soient chimiques ou physiques, soient biologiques, bactériennes et toxiques, soient même héréditaires, ne constituent pas le " primum movens " commun à un certain nombre de maladies du tissu conjonctif. Des travaux ont été effectués en ce sens. Nous rapportons à ce propos les travaux de DELAUNAY et S. BAZIN publiés sous le titre : " Combinaisons in vitro Collagène = Mucopolysaccharides et modificationsapportées à ces combinaisons par des sels et des polyosides bactériens".

Les auteurs ont utilisé pour ces expériences un

- Collagène Acido - Soluble : Le Collagène A, obtenu en solution limpide à pH 4.3 - 4,4.

- Les mucopolysaccharides étaient constitués d'Héparine et d'Acide Chondroitine Sulfurique.

- Les Polyosides étaient constitués de Lipopolysaccharides provenant d'Anatoxines, de polyosides bactérien typhiques, staphylococciques, pneumococciques.

- Les sels utilisés étaient le ClNa et le Sulfate de Sodium.

Ces auteurs ont étudié le comportement de la Solution de Collagène A après action :

de Mucopolysaccharides
de Mucopolysaccharides
de Mucopolysaccharides + Polyosides bactériens + sel

de sel à concentrations variables
de pH variable.

Ils ont constaté que pour toutes ces combinaisons suivant leur concentration ou leur pH, ils obtenaient un précipité de la solution de Collagène A.

L'aspect de ce précipité apparaissait variable; soit fibres collagènes très courtes et non agrégées, soit longues et agrégées.

L'étude chimique, après action des différents variables, montre, que l'on retrouve dans le milieu, du Collagène A et des Mucopolysaccharides, mais aussi une combinaison des deux principes chimiques témoignant d'une grande affinité de ces substances les unes pour les autres. Que celles-ci se " lient " dans l'organisme comme on les voit se "lier " dans un milieu artificiel est donc très concevable.

Ainsi certaines maladies dite " du Collagène " pourraient avoir précisément pour cause des liaisons devenues défectueuses entre la protéine collagène et les molécules de mucopolysaccharides. Ces liaisons deviendraient défectueuses, parceque se trouveraient à un moment donné dans la trame conjonctive des éléments qui sont capables eux-aussi de contracter des liaisons avec le collagène ou les mucopolysaccharides. Se ferait ainsi jour, une action compétitive entre plusieurs substances d'ou perturbation des fonctions métaboliques et cimentantes des mucopolysaccharides et partant altérations des éléments fibrillaires, collagènes, élastiques ou réticulé. Parmi ces substances des sels à concentrations trop fortes ou trop faibles, des principes bactériens, mais certainement aussi un grand nombre de principes chimiques.

- Peut-on comparer ces expériences pratiquées in vitro sur un tissu soumis à de multiples actions physiques et

chimiques préalables et ne possèdant plus de capacité réactionnelle aux phénomènes qui se produisent réellement au sein d'un tissu vivant en relation constante avec la circulation locale et générale le système nerveux, la régulation endocrine. La notion de " liaisons défectueuses " génératrice d'altérations du tissu conjonctif est-elle concevable dans un milieu vivant? De nombreuses expériences in vivo confirment en effet qu'il est possible de créer des troubles au sein du tissu conjonctif en introduisant soit localement ou par voie générale une substance soit encore, en carenceant l'organisme d'une certaine substance.

- L'action de trois facteurs a été particulièrement étudié : Les Enzymes, Les Vitamines, Les Hormones.

Le rôle des enzymes dans le déterminisme de liaisons anormales du tissu conjonctif et partant la formation de maladies du Collagène n'a pas encore pu être objectivé d'une façon précise. Cependant ZIFF décrit une enzyme particulière, la mucoprotéinase. D'après cet auteur cette enzyme serait particulièrement abondante dans les membranes synoviales des malades atteints de rhumatismes inflammatoires et à des concentrations d'autant plus fortes que les processus inflammatoires étaient plus sévères. Son action serait importante sur la mucoprotéine et réduirait d'une façon considérable la viscosité du tissu.

- Les Vitamines :

La Vitamine A : Certains travaux expérimentaux sur animaux ont permis de démontrer qu'une hypovitaminose A augmenterait les processus de Keratinisation, qu'au contraire l'hypervitaminose A provoquerait une élaboration excessive du mucus. Il apparaît ainsi que la Vitamine A serait néces-

saire à la synthèse des mucopolysaccharides, son excès exagérant leur formation, son insuffisance la gênant.

La Vitamine C semble également jouer un rôle important. En effet des animaux carencés en Vitamine C et soumis à des lésions inflammatoires cutanées forment une substance collagène de réparation de mauvaise qualité en particulier des fibres collagènes minces et fragmentées, contrastant avec une substance fondamentale relativement trop abondante, objectivé par l'intensité de la positivité des réactions au P.A.S. W.B. ROBERTSON et B. SCHWARTZ ont confirmé ces observations par l'étude plus particulière du tissu cicatriciel chez des cobayes scorbutiques. Ils insistent sur l'extrême pauvreté collagène de ces tissus cicatriciels et granulomateux, alors que la teneur globale de protéines était sensiblement équivalent chez les animaux malades et sains. Pour ces auteurs la Vitamine C jouerait surtout un rôle favorisant la formation de mucopolysaccharides.

- Enfin les Hormones jouent un rôle primordiale et extrêmement complexe. H. SOREL rapporte à ce propos une série d'expériences pratiquées sur la peau de rats. Il établit dans ce tissu un rapport Hexosamines /Collagène au fur et à mesure que l'animal grandit. Il constate que ce rapport diminue quand l'animal vieillit.

SOREL étudie ensuite les variations de ce rapport en administrant à ces animaux différentes hormones. Avec la cortisone il constate une diminution du rapport par diminution de l'hexosamine. Avec la parathormone et la propylthiouracil il constate une diminution du rapport par augmentation du collagène, le taux d'hexosamine n'étant pas modifié. Ainsi soumis à l'action de certaines hromones les teneurs respectives de collagène et de mucopolysaccharides

sont susceptibles de varier indépendamment l'une de l'autre objectivant ainsi la possibilité d'une transformation qualitative du tissu étudié donc la possibilité de formation de liaisons défectueuses. Que celles-ci puissent dès lors s'objectiver dans le sens d'une altération ou d'une lésion fibrillaire histologiquement visible, semble concevable.

Cependant si ces différents travaux expérimentaux ont permis de provoquer des lésions globales du système fibrillaire, collagène élastique et réticulée du tissu conjonctif par induction d'un trouble métabolique au niveau de la substance fondamentale, il n'a par contre pas encore été possible de récréer expérimentalement des lésions plus spécifiques d'un seul élément fibrillaire, par exemple, du système élastique, tel qu'on les voit sur les coupes biopsiques du malade atteint de Pseudo-Xanthome Elastique. Certaines expérimentations ont cependant isolé des substances altérant plus spécialement le système élastique en particulier des produits de type aminonitriles d'origine végétale. Ces auteurs ont injecté à des animaux en gestation et à des nouveaux-nés un extrait de graines de pois de senteur " Lathyrus odoratus" et ont ainsi obtenu des modifications des formations conjonctives et plus particulièrement élastiques au niveau des gros vaisseaux. Il n'est cependant pas certain que ce matériel orcéinophile ainsi expérimentalement obtenu représente bien du tissu élastique.

Un autre groupe de substances extraites de l'écorce de citron, les Citroflavonoïdes associés à des complexes magnésiens ont récemment été étudié expérimentalement. Ces complexes magnésiens flavoniques semblent avoir une action trophique relativement élective sur le tissu élastique. Deux groupes d'expériences sur le poulet et le rat semblent

en témoigner. Les premières analysent les effets de ces corps sur des animaux dont le système artériel avait été préalablement altéré par une surcharge cholestérolémique. Les expérimentateurs constatent sous l'action de ces produits une régénération intense de l'armature élastique des artères chez ces animaux. La deuxième série d'expérience étudie la croissance et l'image histologique d'une tumeur maligne, le carcinom de GUERIN ou Tumeur T 8, greffable au rat. Les expérimentateurs constatent que chez les animaux traités par les dérivés flavoniques les régions immédiatement péritumorales sont extrêmement riches en formations élastiques, celles-ci formant même une véritable coque élastique péritumorale retardant de 15 jours en moyenne l'envahissement loco-régionale. Par contre chez les rats non traités il n'y a pas de formation de coque élastique. Cependant si ces auteurs avaient pu constater une action trophique ou de néogénèse élective du tissu élastique, ils n'ont par contre pas observé des fibres élastiques anormales, des aspects de "rhexis" ou de "clasie" tel que l'on les rencontre dans le Pseudo-Xanthome Elastique.

Les différentes constatations, découlant de l'étude pathogénique de la maladie de Groenblad-Strandberg-Touraine nous incitent à considérer la substance fondamentale et ses altérations qualitatives ou quantitatives comme primordialement responsable de l'histopathologie des éléments fibrillaires, élastiques, collagènes et réticulés du tissu conjonctif. On serait ainsi autorisé à intégrer le groupe anatomo - pathologique des Elastoses suivant MUSINGER parmi un vaste ensemble pathologique : Les Maladies de la Substance Fondamentale.

Cependant ce nouveau groupement issu de données pathogéniques et définies uniquement par la notion de maladies

métaboliques généralisées de la substance fondamentale représenterait un groupe extrêmement vaste aux limites très imprécises et renfermerait une série d'affections d'expression clinique très diverses.

Pour préciser les frontières de ce groupement et aboutir à une classification maniable et utilisable en pratique, il est indispensable de définir parmi ces maladies métaboliques un nouveau dénominateur commun. Celui-ci peut être représenté par des études et observations de transmission et d'hérédité de ces maladies au sein d'une famille ou d'une population. Le problème est donc de grouper le Pseudo-Xanthome Elastique, maladie héréditaire, parmi certaines autres affections généralisées héréditaires du mésenchyme embryonnaire ou de ses dérivées, tissu, tissu cartilagineux, tissu conjonctif proprement dit. C'est sur ce critère que Mc KUSICK, dans sa publication " Heritable disorders of connective tissu", propose de grouper cinq malades :

Le Pseudo - Xanthome Elastique
Le Syndrome D'Ehlers - Danlos
Le Syndrome de Marfan
Le Syndrome de Hurler
L'ostéogénèse Imparfaite ou Maladie de Lobstein.

A part l'Elastose Sénile, maladie non héréditaire, il apparaît une superposition assez exacte entre la classification anatomo-pathologique suivant MOSINGER et la classification génétique de Mc KUSICK. Que la pathogénie commune à ces cinq maladies se situe au niveau des Mucopolysaccharides et de leur altération d'origine génétique de la substance fondamentale, dans l'état de nos connaissances actuelles, il n'est pas encore permis de l'affirmer.

Cependant, un nombre assez considérable de constatations encore mal liées entre elles, autorisent à de fortes présomptions. C'est ainsi que dans le Syndrome de MARFAN on a pu constater chez de nombreuses familles atteintes de cette maladie une diminution des Mucopolysaccharides dans leur sérum; dans le Syndrome de HURLER on a observé une excrétion considérable des Mucopolysaccharides dans les urines, surtout de Chondroitine sulfate et de corps héparinoides. Par ailleurs certaines observations provenant de toutes les disciplines médicales tendent à confirmer l'hypothèse que la pathologie de la substance fondamentale et en particulier des Mucopolysaccharides serait liée à des gènes bien définis et fixés sur des chromosomes déterminés, chaque individu recevant de son ascendance une substance fondamentale qui lui est propre " un groupe conjonctif" ayant des modalités de transmission superposables à celles de son groupe sanguin. Or il semble actuellement établi que les différences entre les groupes sanguins seraient précisément liées à des différences de Mucopolysaccharides.

C O N C L U S I O N S

Ce travail nous a été inspiré par notre Maître le Professeur J. WARTER, à la suite de deux observations d'élastorrhésie systématisée, recueillies à la Clinique Médicale A, de Strasbourg.

Cette affection individualisée par GRONBLAD et STRANDBERG en 1929 est constituée dans sa forme complète de lésions ophtalmologiques, les stries angioïdes du fond d'oeil et de lésions dermatologiques, les pseudo-xanthomes élastiques.

Cependant, si ce syndrome ophtalmolo - dermatologique représente les lésions fondamentales de cette maladie, celle-ci est considérée depuis les travaux de TOURAINE en 1940 comme dépassant le cadre de ces disciplines. En effet les investigations anatomo-pathologiques démontrent qu'il s'agit d'une maladie généralisée affectant de façon diffuse l'ensemble des dérivés mésenchymateux de l'organisme, et plus particulièrement le tissu élastique. Ces observations histologiques expliquent en partie le polymorphisme clinique qu'est susceptible de revêtir cette maladie en particulier ses manifestations vasculaires souvent inaugurales et d'emblée dramatiques.

L'étiologie de cette maladie est encore inconnue. Cependant sur 260 observations publiées, les auteurs ont attiré l'attention sur l'apparition souvent familiale et héréditaire de la maladie, et atteignant plus fréquemment le sexe féminin.

Il est par ailleurs intéressant de constater que le Syndrome de GROENBLAD - STRANDBERG, présent dès la naissance puisse s'extérioriser en une maladie cliniquement patente et dès lors présenter des poussées évolutives sous l'influence de perturbations hormonales dans la vie génitale de la femme en particulier la puberté, la grossesse, la ménopause.

Les problèmes de la classification de la maladie de GROENBLAD - STRANDBERG - TOURAINE semblent directement liés à l'évolution de nos connaissances et aux progrès dans nos méthodes d'étude de ce tissu. En effet l'étude du tissu conjonctif et de sa pathologie a débuté par les anatomistes au début du 18ème siècle, puis a passé aux histologistes et aux anatomo-pathologistes, dont les techniques se sont multipliées favorisant l'accumulation de faits et détails. Le Syndrome de GROENBLAD - STRANDBERG - TOURAINE méritait alors de trouver sa place dans un groupe de maladies généralisées affectant plus particulièrement le tissu élastique de l'organisme : les Elastoses ou Dysélastoses. Cependant il y a quelques dizaines d'années PASTRIER attirait l'attention sur les activités physiologiques du tissu conjonctif, ouvrant ainsi la voie ces dernières années à la Biochimie, aux études in vitro et in vivo, à la microscopie infrastructurale et enfin à la pharmacodynamie expérimentale. Ces différentes disciplines ont permis de compléter en partie la classification anatomo-pathologique essentiellement descriptive par une classification pathogénique considérant les élastoses comme faisant partie d'un groupe plus vaste, mais dès lors moins homogène, les maladies généralisées métaboliques par liaisons devenues défectueuses au niveau de leur substance fondamentale et plus particulièrement de leurs Mucopolysaccharides.

La place nosologique actuelle du Pseudo-Xanthome Elastique parmi les autres maladies généralisées métaboliques et héréditaires du tissu conjonctif est certainement provisoire. En effet la classification issue d'études pathogéniques complétée par la classification génétique de Mc KUSICK ne présente pas de limites précises parce que nous manquons encore de certitudes sur les mécanismes pathogéniques intimes de ces maladies, mécanismes au sein de ce "mortier conjonctif", qui ne sont certainement pas univoques. Actuellement seule une classification d'attente, constituée d'un compromis entre les données anatomo-pathologiques, les observations génétiques et les hypothèses pathogéniques, peut être proposée. Selon POLICARD une place définitive pourra être donné aux maladies du tissu conjonctif, quand la science permettra d'atteindre " Le domaine des grandeurs moléculaires, le niveau ou morphologie et constitution chimique se confondent, ou la forme et la fonction deviendront des notions identiques". Actuellement la microscopie électronique permet d'atteindre des résolutions voisines de 2o Å, c'est à dire, l'échelle des macromolécules. Or, dans la pensée de POLICARD, le point où fonction et forme s'identifient, semble situé au niveau de l'atome et même de l'ion.

VU
Strasbourg, le 17 avril 1963
Le Président de Thèse :

signé : J. WARTER

VU
Strasbourg, le 18 avril 1963
Le Doyen de la Faculté de Médecine

P. le Doyen : l'Assesseur :

J. CALLOT.

VU et Permis d'Imprimer
Strasbourg, le 18 avril 1963.
Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université :

signé : J.F. ANGELLOZ.

B I B L I O G R A P H I E

1) BALZER F.

Recherches sur les caractères anatomiques du xanthelasma.
Arch. de Physiol., 16, 65, 1884

2) BAEFVERSTEDT B. et LUND F.

Pseudo - Xanthome et troubles vasculaires
Acta derm.venereol., 35; N°6, 438 - 445, 1955.

3) BERGER M. et SUGAR J.

Contribution à la présence simultanée de Syndrome de Groenblad - Strandberg -pseudo-xanthome élastique de Darier) et de tumeur hypophysaire.
Arch. klin. Derm., 208; N° 1, 33 - 37, 1958.

4) BERLYNE G.M.

Le Pseudo-Xanthome Elastique.
Lancet, 1, N°7115, 77 - 80, 1960

5) BISCHLER V. (Melle)

Le fond d'oeil moucheté multicolor, manifestation frustre de la maladie de Groenblad et Strandberg.
B.M. Soc. franç. Opht., 68, 287, 1955.

6) BISCHLER V. (Melle)

Fond d'oeil chagriné, symptôme précoce de la maladie de Groenblad et Strandberg.
Ann. Ocul., 189, N°2, 234, 1956

7) BOCK J.

Zur Klinik und Anatomie der gefässähnlichen Streifen im Augenhintergrund.
Ztschf. f. Augenh., 1, 95, 1937.

8) BRONNER A.

Considérations sur le Syndrome de Groenblad - Strandberg.
Bull. Soc. franç. Derm., 61 N°1, 78 - 79, 1954.

9) BRUCE R.

The Groenblad-Strandberg syndrome (pseudo-xanthoma elasticum in association with angioid streaks of the retina). Medicine illustrated. Brit. J. Clin. Practice, 1o, 394, 1956.

10) BUREAU Y.

Pseudo-Xanthome élastique.
Bull. Soc. franç. Derm., 62, n°2, 231 1955

11) CALMETTE, DEODATTI, BEC, DUPRE et MORON

Elastorrhexie systématisée (syndrome de Groenblad- Strandberg).
Bull. Soc. franç. Derm., 62, N°3, 3o8 - 3o9, 1956

12) CARLBORG U.

Studies of disturbances, pluse wave velocity and pressure pluses in larges arteris in cases of pseudo-xanthoma elasticum and angioid streaks; contribution to knowledge of function of elastic tissue and smooth muscles in larger arteries.
Acta med. scand., suppl. 151; 1 - 209, 1944.

13) CAHIL J.B.
Pseudo - Xanthoma Elasticum.
Austral. J. Derm., 4, 28, 1957.

14) CAIMETTES & Col.

Stries angioïdes et pseudo-xanthome élastique.
Bull. soc. opht. franç., 6, 347, 1957.

15) CARPENTIER E., FASCOTTE Ch. et LAKAYE G.

Quatre cas de pseudo-xanthome élastique.
Arch. Belge Derm. Syph., 7, 1951.

16) CARTON et CADILHAC

Elastorrhexie systématisée. (Présantation de malade et de rétinographies).
Bull. Soc. franç. Derm., 61, n°2, 1o5 - 1o6

17) CASTELAIN P.Y.

Pseudo-Xanthome élastique avec signes oculaires réalisant le syndrome de Groenblad - Strandberg chez deux soeurs.
Bull. Soc. franç. Derm., 69, N°1, 137, 1959.

18) CATTANEO L.
Pseudo-Xanthome élastique de Darier.
Giorn. ital. Derm., 83, N°6, 1215 - 1217, 1948.

19) CATES J.E.
A review of 3oo patients with hematemesis or melaene.
Brit. Med. Journ., 2o6 - 21o , 1959.

20) CHARPY J.
Journées dermatologiques de Strasbourg mai 1957
Essai de synthèse en matière de conclusion.
Bull. Soc. franç. Dermat. et Syph., 64, n°4 bis 642, 1957.

21) CHAUFFARD A.
Xanthélasma disséminée et symétrique sans insuffisance hépatique.
Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 6, 412, 1889

22) CHIALE G.F.
L'elastome diffus de Dubreuilh.
Giorn. ital. Derm., 92, n°3 153 - 16o, 1951.

23) CORNET A.
Diagnostic et traitement des hématémèses de l'adulte.
La Presse médicale 62, 1399 - 14o2, 1958.

24) COSTA O.G.
Naevus elasticus (Lewandowsky)
An. brasil. Derm. Sifil. 27, n°3, 1o5-1o6, 1952

25) COTTINI G.
Association des syndromes de Groenblad-Strandberg et d'Ehlers-Danlos dans le même sujet.
Acta derm. venerol., 29 , N°6, 544 - 549, 1949

26) CRIKELAIR G.F.
Pseudo-Xantome élastique traité chirurgicalement. Relation d'un cas.
Plast. Reconstr. Surg., 12, n°2, 152-158, 1953.

27) DARIER J.
Pseudo-Xanthome elasticum.
Monatsschrift für prakt. Dermt., 23, 6o9, 1896

28) DELAUNOY A.
Aperçu général sur le tissu conjonctif.
Bull. Soc. franç. Dermat. et Syph., 64, n°4 bis 1957.

29) DIXON J.M.
Angioid streaks and pseudoxanthoma elasticum with aneurysm of the internal carotid artery.
Am. J. Ophtal., 34, 1322, 1951.

30) DOYNE R.W.
Chorodial and retinal changes : the result of blows on the eyes.
Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom, 9 , 128, 1889

31) DELBOSC G. & COL.
Effets d'une contusion oculaire chez un malade porteur d'une elastorrhexie systématisée.
Bull. Soc. Ophtal. France, 1, 72, 1959.

32) DUPERRAT B.
Atrophies par involution.
Encycl. méd. chir., Dermat. fasc. 12.o96 A - B 1943

33) DUPERRAT B., BASSET A., et TOURAINE R.
Un cas atypique de pseudoxanthome élastique.
Bull. Soc. franç. Dermat., n°5, 422, 1953.

34) DUTHIL J., CHATELLIER P. et LAHELLEC M.
Hématémèses manifestations initiales d'une élastorrhexie systématisée découverte à l'occasion d'une contusion oculaire.
Bull. Soc. franç. Dermat., n°2, 162 - 164, 1959

35) EBERT F.H.
Traînées angioïdes et pseudo-xanthome élastique.
Arch. of Derm., 48, N°1, 75 - 82

36) EDWARDS H.
Hématémèse due à " pseudo-xanthome élastique."
Gastroentérologia, 89, N°5-6, 345 - 346, 1958.

37) EGAN T.A.
Angioïdes streaks of retina.
Bull. Georgetown Univ. Med. Center, 11, 39, 1957

38) FASCOTTE C.
Pseudo-Xanthome élastique avec stries angioïdes et bronchectasie.
Arch. belg. derm. syph., 13, 1o4, 1957

39) FERRARI A.
Pseudo-xanthome élastique et stries angioïdes (syndrome de Groenblad-Strandberg) familiaux.
Dermosifilografo, 23, N° 11, 38o. 1948.

4o) FINDLAY G.H.
On elastosis and the elastic dystrophies of the skin.
Brit. J. Dermat., 66, 16 1954

41) FISHER E.R., & Col.
Identification of the anatomic defect in pseudoxanthoma elasticum.
Amer. Journ. Path., 34, 977, 1958

42) FLYNN W.
Le pseudo-xanthome élastique.
Med. J. Australia 1, n°3, 72 - 73, 1948.

43) FONTAN P., MERAND A. et PFISTER R.
Syndrome de Groenblad - Strandberg.
Bull. Soc. franç. Derm., 62, n°1, 1o1 - 1o2, 1955

44) FURUNDAREMA J. et COL.
Groenblad - Stransberg desease.
Prensa Med. Argent., 46, 1269, 1959.

45) GADEHOLT H.
Pseudo-Xanthome élastique.
Acta derm. venerol., 39, n°3, 247 - 251, 1959.

46) GOLD S.C.
Still's disease with pseudoxanthoma elasticum
Proc. R. Soc. Med; London, 5o, 473, 1957)

47) GUIMARAES N.A. & PIVA N.
Nevus elasticus of Lewandowsky
An. brasil. derm. sif., 31, 95, 1956

48) GROSS G.
Osteitis deformans (Paget) - engioid steaks (Knapp) - pseudoxanthoma elasticum (Dairer) manifestations of a common systemic disease?
Arch. Orthop. Unfallchir., 5o, 613, 1959.

49) GERHARDT M.J.
Elastorrhexie familiale systématisée.
Bull.Soc. Ophth. de France, 1957

50) GIRARD M., PLANCHU M. & HAGUENAUER M.
Considérations étiologiques à propos de 4oo observations d'hémorragies digestives.
Lyon Médicale, 2oo, 1oo9 - 1o25, 1958

51) GROENBLAD E.
Calcinose cutanée dans le pseudo-xanthome élastique.
Acta derm. venerol., 28, N°3, 27o - 278, 1948.

52) BROENBLAD E. & CARLBORG U.
Pseudoxanthoma elasticum with angioid streaks and vascular changes.
Nord. Med., 5, 579 et 11, 2435, 194o et 1941

53) GUENTHER E.
Untersuchungen über den Pulsverlauf in den groesseren distalen Arterien der Extremitäten, in einigen Fällen von " Pseudoxanthoma elasticum cum angioid streaks" (Groenblad - Strandberg-Syndrome)
Acta Med. Scand., 123, 482, 1946)

54) HAGEDORN A.
Angioid Streaks.
Arch. Ophth., 21, 746, 1939

55) HAGUENAUER G.
Etude critique à propos de 4oo cas d'hémorragies digestives.
Thèse Doct. Med., Lyon, 1958

56) HANNAY P.W.
Notes cliniques et histo-pathologiques sur le pseudo-xanthome élastique.
Brit. J. Derm., 63, N°3, 92 - 99, 1951

57) HERMANN H.
The Groenblad-Strandberg syndrome, as seen from the genetic viewpoint.
Zschr. Haut. & Heschlkr., 2o, 314, 1956

58) HILLMAND P. & MONNEROT
A propos de l'étiologie et du traitement des Hémorragies digestives.
Arch. Mal. App. Dig., 46, p.144 - 156, 1957.

59) HOFFMANN D.
Cardiovascular diseases in Strandberg-Groenblad Syndrome.
Zschr. menschl. Vererb., 33, 389, 1956.

60) ISAAC G., MOREAU J.D. & NAGANT Ch.
A propos d'un cas de syndrome de Groenblad-Strandberg.
Acta clin. belg., 14. n°3, 3o1 - 311.

61) ISAAC G. & FIEVEZ
A propos d'un cas d'elastorrhexie généralisée de Touraine.
Arch. Belge Derm. Syph., 13, 253, 1957

62) JONES A.
Hematemesis and melaena.
Gastroenterologie, 3o, 166 - 190, 1956.

63) JONES F.A., READ A.E. & STUBBE J.L.
Alimentary bleedrug of obscure origine.
Brit. med. Journ. n°513o, 1959.

64) JONES S.W., ALDEN H.S. & BISHOP E.
Pseudo - xanthoma elasticum.
Arch. of Derm. and Syph., 32, 424, 1933)

65) JUNG A., SCEER R. & MANTZ D.
Recherches sur l'élasticité des vaisseaux.
Ann. Endocrinologie, 559 - 614, 1956

66) KALFUS C.T.
Relation of degenratio disciformis maculae lutease (Kuhnt-Julius) to Groenblad - Strandberg's syndrome.
Gesk. ophth.; 11, 438, 1955

67) KAPLAN L. & HARTMAN S.W.
"Elastica disease" : cas d'un syndrome de Groenblad - Strandberg avec hémorragie gastro-intestinale.
Arch. of Int. Med., 94 n°3, 489, 1954

68) KAT W. & PROCK J.J.G.
A case of Pseudoxanthoma elasticum with anatomo-pathological irregularities of the thyroid arteries.
Psychiat. neurol. Bl., 44, 417, 194o

69) KEITH C.G.
Angioid streaks and pseudoxanthoma elasticum.
Brit. J. Ophth., 4o, 480, 1956

70) KNAPP H.
On the formation of dark angioid streaks as an unusual metamorphosis of retinal hemorrage.
Arch. Ophth., 21, 289, 1892

71) KOPSA M. & GILIC M.
Case of Groenblad - Strandberg syndrome
Srpski arh. celok. Lek, 85, 1293, 1957

72) KUBENA K. & BARTOSOVA L.
Ocular and cutaneous chages in elastorrhexie.
Cesk. Ophth., 12, 12o 1956

73) KUSTE H., PASCHOUD J.M. & SOLTERMANN W.
Pseudo-xanthome élastique.
Dermatologica, 114, N°5, 31o 1957.

74) LAGACHE G. & SOOTS G.
Réflexion à propos du diagnostic et du traitement de 134 hémorragies gastro-duodénales aiguës.
Arch. Mal. App. Dig., 46, 114 - 1124, 1957

75) LAMBLING A., BONFILS S. & BARATGIN B.
Réparations étiologiques des hémorragies intestinales.
(d'après 2o7 observations)
Rev. Prat., 31, 34o3 - 34o7.

76) LAMBLING A., BERNIER J.J. & COLONNA D.
Ce que peut cacher une hémorragie digestive apparemment essentielle.
Rev. Prat., 31, 3453 - 3458. 1956.

77) LARMANDE & MARGAILLAN
Maladie de Paget et syndrome du Groenblad - Strandberg.
B.M. Soc. franç. Ophth., 2o6

78) LAW F.W.
Contribution the pathology of angioid streaks.
Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom, 58, 191, 1938

79) LEVY G. & BREWER R.L.

Pseudo-xanthome élastique. Relation d'un cas.
Am. J. Med., 26, N°1 157 - 160, 1959

80) LIEGL O.

Pseudoxanthome élastique avec ganglions dans le fond d'oeil sans stries pigmentaires.
Klin. Monatsbl. Augenh., 128, n°4, 467 - 473,1956

81) LOBITZ W.C. jr. & OSTERBERG A.E.

Pseudoxanthoma elasticum : microincinération.
J. of Invest. Derm., 15, 297 - 298, 1950

82) LORIA P.R., KENNEDY C.B., FREEMAN J.A. & HENNINGTON V.M.

Pseudo-xanthome élastique. (Syndrome de Groenblad-Strandberg.)
Arch. of Derm. 76, N°5, 609 - 618, 1957.

83) LORTAT-JACOB E. & BREGEAT P.

Pseudo-xanthome et stries angioïdes ayant succédé à une dégénérescence chorio-rétinienne du pôle postérieur.
Bull. Soc. franç. Derm., N°5, 493 - 494, 1949

84) LUNDMARK C.

Etudes vasculaires sur le pseudo-xanthome élastique et les stries angioïdes.
Acta med. scand., 166, suppl., 350, 1959

85) MARSON G.B. & BRESSANTIN S.

A propos d'un cas de pseudo-xanthome élastique (avec stries angioïdes).
Minerva derm., 33, N°7, 270 - 273, 1958

86) MARX P. & ONFRAY M.

Un cas de pseudo-xanthome élastique avec stries angioïdes de la rétine. (observations et rétinographies).
Bull. Soc. Ophth. France, N° 3, 202 - 208, 1958

87) Mc CAUGHEY R.S., ALEXANDER L.C. & MORRISH J.A.

The Groenblad - Strandberg syndrome. A report of three cases presenting with massive gastrointestinal hemorrhage during pregnancy.
Gastroenterology, 31, 156 - 168, 1956

88) Mc KUSICK V.A.
Les troubles héréditaires du tissu conjonctif. VL. Le pseudo - Xanthome élastique.
J. Chronic. Dis., 3, N°3, 263 - 283, 1956

89) MERLIN M.B.
Touraine's syndrome (elastorrhexie) in a Bantu suffering from schizophrenia.
South Afr. Med. Journ., 33, 431, 1959

90) MORAN T.J. & LANSING A.I.
Studies on the nature of the abnormal fibers in pseudo-santhoma elasticum.
A.M.A. Arch. Path., 65, 688, 1958.

91) MOSINGER M.
Sur la classification et la pathogénie des mésenchymatoses.
Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph. 64, n°4 bis, 1957.

92) MOUTIER F. & CORNET A.
Les hémateméses d'origine inconnue.
Ent. de Bichat, 183 - 184, 1949

93) MOUTINHO
Stries angioïdes de la rétine et pseudo-xanthome élastique.
B.M. Soc. Franç. Ophth., 228, 1947.

94) NOTO P.
Elastorrhexie systématique de Touraine.
Giorn. Ital. Derm., 83, N°6, 1037 - 1056, 1948

95) PAUTRIER L.M.
Les rapports de la dermatite chronique atrophiante, de l'anétodermie et de la sclérodermie.
Bull. Soc. Franç. dermat. et Syph., 937, 1929

96) PAUTRIER L.M.
Pathologie du collagène, et de l'élastine de la peau.
La Presse Médicale, N°59 - 60, 737 - 739, 1941

97) PAUTRIER L.M.
Comment j'ai été amené à m'occuper des maladies du collagène.
Bull. Soc. franç. Dermat. et Syph., 64 n°4 bis 1957.

98) PAUTRIER L.M. & WORINGER Fr.
Recherches histo-chimiques du Calcium dans les chéloïdes.
Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph., 961 1931

99) PAUTRIER L.M., BURGUN R. & FREY (Melle)
Pseudo-xanthome élastique avec syndrome de Groenblad-Strandberg.
Ann. Derm. et Syph. N° 4, 148 1947

1oo) PAUTRIER L.M. & RENARD
Pseudo-xanthome élastique chez deux frères en bas âge.
Ann. Derm. Syph. n°4 149, 1947.

1o1) PETGES G. & LECOULANT P.
Pseudo-xanthome élastique de Daries.
Nouvelle Pratique Dermatol., 6, 27o - 283, 1938

1o2) PHOTINOS P.
Trois cas de Pseudo-xanthome élastique de Darier.
Bull. Soc. Franç. Derm., 46, n°7, 14o2 - 14o5. 1939.

1o3) PICKRELL K. & COL.
Traitement chirurgical et plastique du Pseudo-Xanthome élastique.
Plast. Reconstr. Surg. 3, n°6, 7oo - 7o6, 1948

1o4) POLICARD
Physiologie du Tissu conjonctif.
Masson Editeurs & Cie. 1961

1o5) REINERTSON R.P. & FARBER E.M.
Pseudoxanthoma elasticum with GI bleeding (report of a case).
California Med., 83, 94 - 96, 1955

1o6) RENARD G. & FONTAINE M.
Les rétinites associées à des syndromes généraux et maladies du système.
Encycl. méd. chir. Ophtalmologie fasc., 21.242 C1o 9 - 1955

1o7) REVELL S.T.R. jr; & CAREY N.T.
Pseudoxanthoma elasticum as a disseminated disease.
South M.J., 41, N°9, 782 - 79o.

108) RIZUTTI A.B.
Angioid streaks with pseudoxanthoma elasticum a case followed by fundus photography over a period of 27 years.
Am. J. Ophth., 40, 387 - 392, 1955

109) ROBERTSON M.G. & SCHRODER J.S.
Une affection générale; le pseudo-xanthome élastique.
Am. J. Med., 27, n°3, 433 - 442. 1959

110) ROWLAND W.D.
Angioides streaks.
Am. J. Ophth., 16, 61, 1933

111) SANDRACKA - HOLMSTROEM I.
Das Groenland - Strandberg'sche Syndrome.
Acta Dermat. Venerol., 20, 648 - 700, 1939

112) SANVE H. (Madame)
A propos d'un cas d'élastorrhexie systématisée. Etude histologique.
Thèse de Médecine. Paris 1 959

113) SCHEIE H.G. & HOGAN T.J.
Angioid streaks and generlized arterial disease
Arch. of Ophth., 56, 855, 1957.

114) SCHUPPENER H.J. & MEITINGER - STOBRE E.
Elastorrhexie systématisée.
Deutsche Med. Wochenschrift, 80, N°47 1955.

115) SCHUPPLI R.
Un cas extraordinaire de Pseudo-xanthome élastique.
Dermatologica, (Basel); 115, n°3. 1957

116) SHAFFER B. & COPELAN H.W. & BEERMAN H.
Pseudo-Xanthome élastique.
arch. of Derm., 76, n°5 622 - 633. 1957

117) SHELLEY W.B. & CRISSEY J.T.
Classics in clinical Dermatology, Pseudoxanthoma Elasticum (Darier)
Ch. C. Thomas, édit., Springfield (III), U.S.A., 396 - 404 , 1953.

118) SIGUIER F.
Maladies - Vedettes. (1 vol., 475 pages)
Masson, éditeurs, Paris.

119) SIGUIER F. & GUIAUMAT L. & HEWITT J. etc.
A propos de deux syndromes de Groenblad - Strandberg (association de stries angioïdes de la rétine à un pseudo-xanthome élastique cutané). Intérêt de la recherche systématique des lésions vasculaires par la biopsie artérielle.
Soc. Med. Hôp. Paris, 14, 547 - 553, 1960

120) STRANDBERG J.
Pseudoxanthoma elasticum.
Zentralblatt für Haut - und Geschlechtskr. 31, 689, 1929

121) SZYMANSKI F.J. & CARO M.R.
Le "pseudo-xanthoma elasticum".
Arch. of Derm., 71 N°2, 184 - 189, 1955

122) TANNENHAIN von E.G.
Zur Kenntnis des Pseudo-Xanthoma elasticum. (Darier)
Wiener klinische Wochenschrift, 14, 1038, 1901

123) TAPPEINER
Pseudo-xanthome élastique.
Wiener klinische Wochenschrift, 18, n°19, 313, 1946.

124) TEMIME P.
De l'élastorrhexie systématisée
Thèse, Paris, n°3 1941)

125) TELLER H., & VESTER G.
Electron microscopical studies on the intercellular collagen substance of the corium in pseudoxanthoma elasticum.
Derm. Wschr., 136, 1373. 1957

126) TERRY T.L.
Angioid streaks and osteitis deformans.
Tr. Am. Ophth. Soc., 32, 555 1934

127) THOMAS E.
Pseudo-xanthome élastique.
Proc. Roy. Soc. Med., 42, n°3, 142 - 143, 1949

128) THOMAS T.W.P.
Pseudo-xanthome élastique.
Proc. Roy. Soc. Med., 38, 146, 1944

129) TOURAINE A.
L'elastorrhexie systématisée.
Bull. Soc. Franç. Derm., 47, n°4, 255-273, 1940

13o) TOURAINE A.
Une maladie peu connue : l'élastorrhexie systématisée (extension du syndrome de Groenblad-Strandberg).
Presse médicale, n°29 - 3o, 361 - 362, 1941

131) TOURAINE A. & JAMES
Pseudo-xanthome élastique (élastorrhexie).
Bull. Soc. franç. Derm., 47, n°3, 217 - 219,194o

132) TOURAINE A. & HOROWITZ
Pseudo-xanthome élastique avec chorio-rétinite familiale chez une fille de lo ans (élastorrhexie systématisée).
Ann. Derm. Syph., n°11, 689 - 69o, 1946

133) URBACH E. & WOLFROM S.
Ueber Veränderungen des elastischen Gewebes bei einem autopisch untersuchten Falle von Groenblad - Strandberschem Syndrome.
Arch. f. Derm. und Syph., 176, 167, 1938

134) VAN EMBDEN ANDRES G.H.
Afwijkingen aan de inwendige organen, bij Pseudo-xanthoma elasticum en Angioide Strepen.
Academisch proefschrift, Groningen, s"Gravenhage, Excelsior, p.144, 1952

135) VOISIN J. & LOMBARD G.
Pseudoxanthome élastique et lésions masculaires sans stries angioïdes.
B.M. Soc. franç. Ophth., 67, 111, 1954.

136) WAGSTOFF J.K.
Clinical diagnosis in gastro-intestinal hemorrhage.
Gastroenterology, 36, 26 - 44, 1959.

137) WARTER J., SCHWARTZ J., SIMLER M. & VILLANUEVA A.
L'uropepsine : Intérêt de son dosage en pathologie digestive et endocrinienne.
Strasbourg Med., 1o, 61 - 69, 1959.

138) WARTER J., MANTZ J.M., MAURER M.
Hématémèses et Syndrome de Groenblad - Strandberg. (A propos de deux observations).
Presse Médicale. Masson Et. Cie. Paris, 196o

139) WATRIN J. ° LEGAIT E.
Syndrome de Groenblad et Strandberg (pseudo-xanthome élastique et stries angioïdes de la rétine) chez une tuberculeuse.
Ann. Derm. Syph., n° 11, 725, 1946.

14o) WIGLEY J.E.M. & FREUDENTHAL W.
Pseudo-xanthome élastique ("Dermatolyse " d'Alibert).
Proc. Roy. Soc. Med., 37, 15o - 151, 1943

141) WOLFF H.H. & STOKES J.F. & SCHLESINGER B.E.
Anomalies vasculaires associées à un pseudo-xanthome élastique.
Arch. Dis. Child., 27, n°131, 82 - 88, 1952

142) WOO J.C. jr. & CHANDLER F.W.
Pseudo-xanthome élastique avec hémorragie gastrique.
Ann. of Int. Med., 49, N° 1, 215 - 222, 1958

143) WOODCOCK C.W.
Pseudoxanthoma elasticans, angioid streaks and osteotis deformans.
Society Transctions, Cleveland, Dermatologis Society
Arch. of Erm., 65, 623, 1952

144) WORINGER F.
Sur deux aspects histo-pathologiques différents du pseudo-xanthome élastique.
Bull. Soc. franç. Derm., 61, n°1, 8o-81, 1954

145) WORINGER F.
Introduction au problème des maladies du collagène.
Bull. Soc. franç. Derm. et Syph., 64, n°4 bis, 5o5, 1957.

146) WORINGER F., GERHARDT J.P.
Syndrome de Groenblad - Strandberg chez deux soeurs.
Réunion Dermat. de Strasbourg,
Presse Médicale, 7o, 158o, 1957

147) WRIGHT R.E. & FREUDENTHAL W.
Trainées angioïdes avec Pseudo-xanthome élastique (syndrome de Groenblad - Strandberg).
Proc. Roy. Soc. Med. 36, 29o - 291, 1943

148) ZAICHIK P.S.
Angiodid setchatki i elasticheskaia pseudoksantoma.
Vest. oft., 71, 51, 1958.

149) -------
Pseudoxanthoma elasticum Groenblad - Stradberg disease with coronary artery calcification.
South Afr. Med. Journ., 32, 649, 1958.

15o) ------- Pseudo-xanthome élastique.
Bull. Soc. franç. Derm., n°5, 547, 1958

151) PATRIDGE, DAVIS, & ADHAIR
Connective Tissue Symposim
Oxford 1957.

152) ERMERT W. von
Das Ehlers - Danlos - Syndrome.
Deutsche medizinische Wochenschrift, 85,
1386 - 139o, 1957

153) --------
Maladies du tissu conjonctif.
Journées dermatologiques de Strasbourg, mai 1957
Masson & Cie, Editeurs, Paris, 18-19 mai 1957.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-